

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°
376

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean DUCROS

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

(Né à Nérès-les-Bains, le 15 Juin 1909)

LES

POLYNEVRITES APIOLIQUES

Leurs rapports avec les autres variétés
de polynévrites par le tri-ortho phosphate
crésyle "ginger beer parilysis"
(polynévrites phospho créosotées)

Travail du Service du Professeur agrégé ALAJOUANINE

Président de thèse : M. RATHERY, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1938

053

ANNÉE 1938

N^o

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean DUCROS

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

(Né à Nérès-les-Bains, le 15 Juin 1909)

LES

POLYNEVRITES APIOLIQUES

Leurs rapports avec les autres variétés
de polynévrites par le tri-ortho phosphate
crésyle "ginger beer parilysis"
(polynévrites phospho créosotées)

Travail du Service du Professeur agrégé ALAJOUANINE

Président de thèse : M. RATHERY, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1938

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	POLONOVSKI
Bactériologie	ROBERT DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU.
Anatomie pathologique.....	N.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	Maurice VILLARET.
Clinique médicale.....	LOEPER
	CARNOT.
	CLERC.
	MARCEL LABBÉ.
	LEREBOULLET.
	NOBECOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	
Clinique des maladies des enfants.....	
Clinique des maladies mentales et des ma-	
ladies de l'encéphale.....	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	
Clinique des maladies du système nerveux	
Clinique des maladies infectieuses.....	
Clinique chirurgicale.....	H. CLAUDE.
	GOUGEROT.
	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
	CUNEO
	GOSSET
	GREGOIRE
	LENCRMANT.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	BRINDEAU.
	MOCQUOT.
Clinique gynécologique.....	
Clinique chirurgicale infantile et ortho-	OMBREDANNE.
pédie	RATHERY.
Clinique thérapeutique médicale.....	LEMAITRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	PIERRE DUVAL.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	SERGEANT.
Clinique propédeutique.....	EEZANÇON.
Clinique de la Tuberculose.....	
Clinique chirurgicale orthopédique de l'a-	
dulte	
Clinique cardiologique	MATHIEU.
Assistance Médico-Sociale.....	LAUBRY.
	CROUZON.
	HOVELACQUE
Professeurs sans chaire.....	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

MM.

Pathologie chirurgicale.. MENEGAUX
 Pathologie chirurgicale.. AMELINE.
 Pathologie médicale BARIETY.
 Pathologie médicale..... BÉNARD HENRI.
 Pathologie médicale..... BERNARD ETIENNE.
 Hydrologie..... BESANCON JUSTIN.
 Pathologie médicale..... BOULIN.
 Histologie BULLIARD.
 Pathologie médicale..... CATHALA.
 Pathologie médicale..... CHEVALLIER.
 Pathologie médicale COSTE.
 Physique DOGNON.
 Urologie FEY.
 Parasitologie GALLIARD.
 Bactériologie GASTINEL.
 Pathologie chirurgicale.. DE GAUDART D'ALLAINES.
 Physiologie GAYET.
 Pathologie médicale..... DE GENNES.
 Histologie GIROUD.
 Pathologie médicale..... HAGUENAU.
 Oto-rhino-laryngologie .. HALPHEN.
 Pharmacologie HAZARD.
 Anatomie pathologique.. HUGUENIN.
 Hygiène JOANNON.
 Obstétrique LACOMME.

Obstétrique LANTUEJOUL.
 Pathologie médicale..... LAROCHE Guy.
 Pathologie médicale LELONG.
 Pathologie expérimentale LEMAIRE.
 Pathologie chirurgicale.. LEVEUF.
 Pharmacologie Mlle J. LEVY.
 Neurologie et Psychiatrie LEVY-VALENSI.
 Pathologie médicale..... MOREAU.
 Pathologie chirurgicale.. MOULONGUET.
 Pathologie médicale..... MOLLARET
 Pathologie médicale..... MOUQUIN.
 Anatomie pathologique.. OBERLING.
 Pathologie chirurgicale.. PETIT LUTHER.
 Médecine légale..... PIÉDELIEVRE.
 Obstétrique PORTES.
 Ophtalmologie RENARD.
 Physiologie RICHET.
 Chimie biologique..... SANNIÉ.
 Pathologie chirurgicale.. SÈNEQUE.
 Pathologie expérimentale TRCSIER.
 Pathologie médicale..... TURPIN.
 Obstétrique VIGNES.
 Pathologie chirurgicale.. WILMOTH.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

MM.

Pathologie chirurgicale.. ALGLAVE.
 Pharmacologie BUSQUET.
 Physiologie CHAILLEY-BERT.
 Obstétrique GUÉNIOT.

Pathologie chirurgicale.. LARDENNOIS.
 Anatomie pathologique.. LEROUX.
 Parasitologie NEVEU-LEMAIRE.
 Obstétrique VAUDESCAL.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale	BASSET.	} Clinique chirurgicale
AUBERTIN.		BROCQ.	
BRULÉ.		CADENAT.	
CHABROL.		HEITZ-BOYER.	
CHIRAY.		GATELLIER.	
DONZELOT.		MOURE.	
DUVOIR.		QUENU.	
LIAN.		SCHWARTZ.	
PASTEUR-VALLERY- RADOT.		VELTER.	
SEZARY.			
MM.	} Clinique obstétricale..		
ECALLE			
LE LORIER			
LÉVY-SOLAL			
METZGER			

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Education physique.....	CHAILLEY-BERT, agrégé.
Radiologie clinique.....	LEDOUX-LEBARD.
Stomatologie.....	RUPPE.
Puériculture	WEIL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

LE DOCTEUR DUCROS

de NÉRIS-LES-BAINS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR RATHERY

Professeur de clinique médicale thérapeutique

Médecin de la Pitié

Membre de l'Académie de Médecine

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ALAJOUANINE

Qui nous a inspiré ce travail.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stages

M. LE PROFESSEUR WIDAL (*in mémoriam*) ;

M. LE PROFESSEUR GOSSET ;

M. LE DOCTEUR HALBRON ;

M. LE PROFESSEUR OMBREDANNE ;

M. LE DOCTEUR LESNE.

Externat

M. LE DOCTEUR WIART ;

M. LE PROFESSEUR RATHERY ;

M. LE DOCTEUR MOUQUIN ;

M. LE DOCTEUR HALBRON ;

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ALAJOUANINE ;

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MOREAU ;

M. LE DOCTEUR HUBER ;

A MES AUTRES MAITRES

MONSIEUR LE DOCTEUR CAPETTE

Chirurgien des Hôpitaux

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MOLLARET

MONSIEUR LE DOCTEUR DEGOS

Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR FROMENT

Médecin assistant de la Pitié

MONSIEUR LE DOCTEUR Jacques FLORAND

Médecin assistant de l'hôpital Herold

MEIS ET AMICIS

Les polynévrites consécutives à l'ingestion d'apiol ont donné lieu dans ces dernières années à d'importants travaux cliniques et expérimentaux. La publication récente du premier cas anatomo-clinique de polynévrite apiolique par notre maître Alajouanine, Hornet, Siguier, Mlle Eyraud, nous a incité à reprendre l'étude de ce groupe de faits.

L'observation de notre maître Alajouanine avec l'examen histologique pratiqué par M. Hornet apporte des éléments nouveaux importants dans la caractéristique de ces polynévrites.

Le classement des faits cliniques et des protocoles expérimentaux nous a permis, à la lumière de cette étude anatomo-pathologique humaine, d'envisager une discrimination plus précise dans les polynévrites apioliques qui n'apparaissent pas toutes en relation avec une falsification des préparations apioliques par le tri-ortho-phosphate crésyle comme on avait tendance à le considérer jusqu'ici.

Ce travail a été conseillé et dirigé par notre maître le Professeur agrégé Alajouanine, qu'il reçoive ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

Nous voulons également remercier M. Hornet qui a bien voulu nous apporter sa collaboration dans l'étude des faits anatomo-pathologiques et nous communiquer ses travaux effectués dans le laboratoire du service de notre maître Alajouanine à Bicêtre.

HISTORIQUE

Les troubles à la suite d'ingestion d'Apiol sont connus depuis longtemps. Brissemoret en 1906, Glatard 1910, Brénot 1913, publient des observations où sont observés des hématuries, des ictères, des hépato-néphrites. A la suite d'une observation de Trillat et Thiers en 1930, Saint Pau étudie dans sa thèse une hépato-néphrite apiolique. D'autres observations analogues furent depuis publiées par Lœderich, Brûlé, Flandin et Patoir. Rathery, dans une leçon clinique, présente une hépato-néphrite abortive où l'apiol est soupçonné. Enfin, en 1935, Jean Vague, de Marseille, dans sa thèse sur les hépato-néphrites, consacre un chapitre important aux hépato-néphrites apioliques.

LES POLYNÉVRITES APIOLIQUES sont de date plus récente.

Les premiers *en France*, Trillat et Thiers, dans leur observation, signalent une abolition progressive des reflexes avec atrophie musculaire. D'autres observations suivirent, peu nombreuses, H. Roger, 1932 ; Lœderich, Mamou et Mme Arager, 1932 ; Giraud et Garmelia, 1933 ; Flandin, Nacht et J. Bernaud, 1934 ; A. Patoir et G. Patoir, 1935 ; Alajouanine, Hornet, Si-

guier et Mlle Eyraud, 1937, qui ont décrit une polynévrite apiolique extensive et mortelle et les premiers montrés des lésions microscopiques de la polynévrite humaine permettant d'individualiser la maladie.

Par contre, à l'étranger, elles furent publiées en plus grand nombre.

En Hollande, 37 cas environ en 1930-31 ont servi de base aux travaux de Ter Braak, Van Itallie, Van Steaaten, Bronwer, Van Esveld, Mlle Haimsma. En 1932, Ter Braak et Carillo donnaient une étude d'ensemble de tous ces travaux.

En Yougoslavie, Stanogovic et Vujic observent sept cas, Rechnilz six, Nikolitch et Alfandry dix.

En Allemagne, Reuter, à Kiel, en recueille 15 à 16 cas, et publie un cas en 1932. Successivement d'autres auteurs observent des polynévrites, une dizaine de cas en tout.

Enfin signalons un cas *en Suisse* (Gsell et F. Luthy).

Ce sont les *Hollandais* qui expliquèrent le mécanisme de ces polynévrites. Avant 1930, on n'a pas signalé de polynévrites à la suite d'ingestion d'apiol. Seule une note de Médedeilingen, en 1925, fait mention d'une polynévrite survenue chez une malade ayant absorbé plusieurs abortifs dont l'apiol. Mais l'observation imprécise peut difficilement compter.

L'apparition assez brusque de tels faits alors que depuis longtemps l'apiol est utilisé sans avoir déterminé de paralysie, fit penser qu'un autre élément devait intervenir.

L'analogie du tableau clinique avec les « PARALYSIES DU GINGER BEER » orienta les recherches.

En 1930, en effet, fut observée, dans le Middlewest et le Southwest des Etats-Unis, une véritable épidémie de polynévrites de type particulier (16.000 cas) à la suite d'ingestion d'une boisson alcoolique autorisée par la prohibition « le ginger beer » ou vulgairement « le jake ». Les travaux de Smith et de ses collaborateurs mirent rapidement en évidence une falsification par un toxique, le tri-ortho-phosphate crésyle, et le rôle de ce corps à l'origine des polynévrites.

Frappé par la ressemblance clinique entre les polynévrites apioliques et « les paralysies du ginger beer », Ter Braak soupçonne une même étiologie ; cette hypothèse se vérifia.

Mlle Nighoff et Keulemans ont, les premiers, décelé dans « divers apiols » du crésol et du phosphore en liaison organique.

C'est surtout Van Itallie, Mlle Haimisma et Van Es-weld qui découvrent la falsification des divers échantillons d'apiol, absorbés par les malades avec du tri-ortho-phosphate crésyle et attribuent à ce corps les polynévrites. Ter Braak et Cárillo complètent ces résultats par l'expérimentation chez l'animal, et une réglementation sur l'apiol est établie en Hollande et en Allemagne.

A la suite de ces travaux, tous les auteurs sont d'accord pour attribuer les polynévrites de l'intoxication apiolique au tri-ortho-phosphate crésyle ; et Tiffeneau en 1933, comme rapporteur de la Commission de l'Académie de Médecine « sur les intoxications produites par des apiols falsifiés par le phosphate ortho-

crésylique » formule au nom de la Commission le double vœu suivant :

1° La délivrance de l'apiol ne doit être effectuée que par le pharmacien et sur ordonnance médicale, conformément à la loi de germinal.

2° Les caractères des apiols de toutes sortes devront être précisés et une méthode officielle de contrôle sera publiée afin d'obliger les fabricants et éventuellement les pharmaciens à ne délivrer que des apiols dûment vérifiés.

Une autre série de faits devaient être rapprochée de ces polynévrites. Le mérite en revient aux Hollandais. Il s'agit des polynévrites observées chez les tuberculeux traités autrefois par le phosphate de créosote à haute dose. L'aspect clinique est analogue à celui des polynévrites déjà citées ; de plus, il a été démontré que le phosphate de créosote contenait du tri-ortho phosphate crésyle jusqu'à 15 % (Behal).

L'examen de tous ces travaux a permis à Ter Braak et Carillo de faire une synthèse de tous ces cas et de présenter (Semana Médica, 1932) une remarquable étude d'ensemble clinique, anatomique, pathogénique de la polynévrite au tri-ortho phosphate crésyle, et en 1934 (Annales de Médecine), Henri Roger présente en France une revue générale sur les polynévrites au tri-ortho phosphate crésyle et de ses formes cliniques, phosphate de créosote, ginger beer, apiol.

Notre étude portera sur LES POLYNÉVRITES DE L'INTOXICATION APIOLIQUE.

L'étude des observations et l'examen histologique noté dans l'observation de notre maître Alajouanine, nous a montré la nécessité de séparer en deux groupes d'étiologie différente ces polynévrites apioliques : l'un comprenant des polynévrites bien caractéristiques, relevant du tri-ortho phosphate crésyle introduit dans l'apiol, l'autre englobant les troubles polynévritiques observés au cours des hépato-néphrites apioliques où le rôle du tri-ortho phosphate crésyle est très discuté.

Dans un premier chapitre, nous envisagerons les propriétés pharmaco-dynamiques de l'apiol.

Dans un deuxième chapitre, nous examinerons les observations.

Dans un troisième chapitre, nous étudierons le tableau clinique des polynévrites à l'apiol falsifié, nous en rapprocherons les polynévrites au « ginger beer » et au phosphate de créosote qui relève d'une même étiologie, le tri-ortho phosphate crésyle, comme le confirment les travaux anatomo-pathologiques et expérimentaux que nous envisagerons. Nous terminerons par l'étude du tri-ortho phosphate crésyle et des différentes théories pathogéniques proposées à l'explication de ces faits.

Le dernier chapitre comprendra l'étude clinique des troubles polynévritiques observés au cours des hépato-néphrites apioliques ; nous examinerons ensuite les travaux expérimentaux avec l'apiol pur pour rechercher une explication de ce deuxième groupe de faits.

CHAPITRE PREMIER

PROPRIÉTÉS PHARMACO-DYNAMIQUES

PHARMACOLOGIE DE L'APIOL

Dans « Le précis de thérapeutique et de pharmacologie » (Richaud et Hazard), les propriétés pharmacodynamiques de l'apiol sont ainsi décrites : « L'apiol semble exercer une action congestive sur les organes génitaux et possède une réputation d'emménagogue. On l'utilise dans la dysménorrhée et l'aménorrhée. On l'administre en capsules à la dose de 0 gr. 25, 0 gr. 75 par jour, par fractions. Il n'est abortif qu'à dose toxique. »

Si l'on passe en revue les travaux effectués sur ce sujet, une grande variété se manifeste dans les conclusions.

Le rôle aphrodisiaque du persil transmis par la tradition lui a été attribué (Laborde).

L'action diurétique de l'apiïne contenu dans l'apiol

a été démontrée par Brissemoret, Chevalier, mais reconnue inutilisable à cause de sa toxicité.

Des phénomènes *d'excitation cérébrale* rappelant les effets de la quinine et du Haschisch ont été signalés par beaucoup d'auteurs.

Mais le rôle *d'emménagogue* reste le plus solidement établi. Le mécanisme en semble du reste assez mal connu. Les traités de thérapeutique et de pharmacologie donnent peu de renseignements.

Les auteurs qui ont étudié la question l'expliquent par une action sur le système nerveux.

Laborde, dont l'opinion est rapportée dans la thèse de Mourgues, 1889, s'exprime ainsi : « L'action physiologique, proprement dite, s'exerce d'une façon élective par l'intermédiaire du système nerveux sur le système circulatoire, et s'exprime par des phénomènes de congestion vasculaire et d'excitation, en même temps que de contractibilité de la fibre musculaire lisse ».

Mourgues dans ses conclusions déclare : « On peut caractériser d'un mot l'action fondamentale au vu des principes actifs qui se trouvent dans les produits isolés du persil : ce sont par excellence des excito-moteurs. »

Lutz et Oudin confirment les phénomènes de vasodilatation observés par Laborde et Mourgues, constatent une influence hypotensive.

Plus récemment, Fernand Mercier et Vignoli 1935, reconnaissent que « les apiols injectés par voie intraveineuse, agissent comme vaso-dilatateurs et hypo-

tenseurs, hypotension qui s'accompagne du ralentissement des contractions cardiaques ». De plus, ils démontrent que les modifications cardiaques qui suivent l'injection intra-veineuse d'apiol chez le chien, sont la conséquence d'une stimulation exercée par ce produit sur le centre pneumogastrique.

André Patoir et Gérard Patoir (Paris Médical, 1935) n'admettent pas cette action prépondérante sur le système nerveux central. Ils n'ont pas observé sur leurs animaux les phénomènes congestifs du système nerveux central ou du centre génito spinal signalé par Laborde, Mourgues, Lutz et Oudin. Les dosages d'apiol qu'ils ont effectués sur le système nerveux ne leur ont jamais montré la présence de ce corps. Ils tirent la conclusion suivante : « Nous pensons donc que cette excitation du système nerveux central est surtout due à des troubles circulatoires en relation probable avec les lésions parenchymateuses, ce sont avant tout des lésions hépatiques et rénales. »

Si l'apiol est ainsi classé comme emménagogue, il est en pratique utilisé comme *abortif*.

Les travaux expérimentaux sont peu nombreux sur ce sujet.

Laborde, 1889, constate déjà cet effet sur les cobayes « accouchement prématuré en cas de demi-terme avec ou sans la mort de l'animal, selon la dose ».

Spinner en 1920, dans l'étude toxicologique de certains abortifs, signale les dangers de l'apiol.

En 1936, André Patoir, Gérard Patoir, Henri Bédrine, dans une étude expérimentale sur le « Rôle

abortif de l'apiol » montrent la présence d'une hémorragie rétro-placentaire qu'ils attribuent à des troubles de la crase sanguine liés à l'hépatonéphrite constatée à l'autopsie.

L'idée générale qui ressort de ces travaux et surtout des observations cliniques, c'est que l'apiol est peut-être capable de déterminer l'avortement, mais à dose toxique. C'est l'opinion de la majorité des auteurs.

On s'explique donc mal cette utilisation de l'apiol. Mais en fait sa toxicité n'a été reconnue que depuis peu, peut-être justement depuis la déviation de ses propriétés pharmaco-dynamiques qui ont étendu le champ de l'expérimentation sur le plan humain par l'emploi de doses élevées.

COMPOSITION

L'apiol fut découvert en 1849 par Joret et Homolle qui l'ont extrait des graines de persil.

C'est un produit complexe, dont la composition n'est pas établie d'une façon exactement identique par les auteurs qui ont traité ce sujet.

Lutz et Oudin, en 1909, dans une étude physiologique sur « les principes constituants des produits de distillation des semences de persil » étudient la préparation de l'apiol, en donnant la composition. C'est cette description, admise par la majorité des auteurs en France, que nous résumerons.

L'apiol est un extrait sirupeux vert ou jaune s'il est traité par le noir animal pour enlever la chlorophylle.

Il contient :

1° *L'apiol pur cristallisé* des Allemands (Von Gerichten) constituant 5 à 6 % de l'apiol liquide. A 150°, c'est une huile volatile, jaune paille, d'odeur forte, cristallisant par refroidissement.

2° *Une huile volatile*, formée en majeure partie par un terpène C10 H16 de densité 0,865 à 12° et bouillant à 160-164°.

3° *Une huile fixe*.

4° Des matières grasses (beurres de persil) d'où on retire *l'apiine*.

5° De *myristicine* qui ne diffère de l'apiol que par un groupement méthoxyle OCH₃.

Cette composition serait du reste variable suivant l'origine des plans de persil. Thones a montré que l'apiol liquide préparé avec les graines de persil français contenait peu d'apiol cristallisé, mais surtout de la myristicine, tandis que l'apiol cristallisé serait le principal constituant de l'essence allemande.

Signalons enfin que l'essence de criste marine (*Cristhuosum maritimum ombellifères*) renferme un apiol isomère de l'apiol cristallisé (J. Chevalier).

Dans le commerce on trouve :

1° L'apiol distillé peu utilisé.

(La distillation de l'apiol jaune en présence de vapeur d'eau à l'air libre ou sous pression réduite fournit l'apiol dit « distillé »).

2° L'apiol vert liquide (gouttes vertes).

3° L'apiol cristallisé.

Différentes firmes présentent des préparations dont le principe actif de base est l'apiol.

TOXICITÉ

Pendant longtemps l'apiol fut considéré comme inoffensif.

Le Codex de 1884 ne le mentionne pas.

Le Codex de 1908 indique comme officinal l'apiol cristallisé.

Beaucoup de traités de thérapeutique ou de pharmacologie passent sous silence ou sont très brefs sur la toxicité de l'apiol.

Manquat, Pouchet ne donnent pas de renseignements.

Pic et Bonanour écrivent : « L'apiol a l'avantage d'agir rapidement et d'être sans inconvénients aussi bien du côté du système nerveux que du côté du tube digestif. »

Arnaud, dans l'édition de 1930 (Thérapeutique et Matière médicale) signale simplement qu'à « la dose de 1 gramme, l'apiol peut déterminer une légère excitation cérébrale, pouvant aller, avec 2 et 3 grammes, jusqu'à l'ivresse, avec vertiges, bourdonnements, céphalée, hallucinations rappelant les effets de la quinine et ceux du haschisch ».

Cependant, les travaux reconnaissant la possibilité d'accidents toxiques avec l'apiol sont déjà anciens.

Mourgues intoxiqua cobayes et chiens, faisant du système nerveux central le substratum organique de l'action physiologique de l'apiol et écrit dans sa thèse, 1889, « le plus haut degré de cette activité physiologique et toxique appartient à l'apiol cristallisé de von Gerichten ».

Koberts, 1906, insiste sur les propriétés hémorragiques et les troubles nerveux et déclare que « l'apiol et l'isoapiol, tout comme la myristicine et l'isomyristicine, agissent sur le foie d'une manière analogue au phosphore, c'est-à-dire en provoquant, ainsi qu'on le voit à l'examen microscopique, une sévère dégénérescence graisseuse ».

Lutz et Oudin, 1909, dans leur étude sur les principes constituants du persil, signalent la toxicité de ces éléments, après une série d'expériences très précises. Ils arrivent aux conclusions suivantes :

Doses mortelles rapportées au kgr. de cobaye

Apiol cristallisé	0 gr. 50
Essence de persil.....	0 cc. 9
Apiolines	1 cc.
Myristicine	2 cc.
Apiol jaune	0 cc. 85
Apiol vert	1 cc.
Apioline blanche	1 cc.

Ils terminent leur article en faisant remarquer « qu'une certaine prudence s'impose jusqu'à plus ample informé dans l'emploi médicinal du composé nouveau inscrit au Codex ».

La même année, Patein, Brissemoret et Chevalier rapportent des observations d'hématurie et attribuent ces troubles à l'apiine. Mais, en principe, l'apiol cristallisé devait être dépourvu d'apiine.

Nous avons vu que la composition de l'apiol varie suivant le lieu de culture de la graine de persil et dans leur rapport sur l'apiol cristallisé du Codex (Bulletin général de thérapeutique, décembre 1909), les auteurs sus cités arrivent aux conclusions suivantes :

« L'apiol cristallisé possédant les propriétés exigées par le Codex de 1908 est surtout un produit de laboratoire que la rareté de la matière première (persil allemand) ne permet pas de trouver régulièrement en droguerie. Le Bulletin trimestriel d'avril 1909 de Schimmel contient des renseignements circonstanciés sur ce sujet et d'après notre collègue Chevalier, au deuxième Congrès international pour la répression des fraudes, la définition commerciale de l'apiol cristallisé n'a pu être précisée.

Ainsi pour former un produit solide donnant à l'œil l'illusion de l'apiol cristallisé, la fraude lui substituerait actuellement le beurre de persil. Le pseudo apiol cristallisé qui contient l'apiine des semences serait la cause des accidents signalés par Chevalier et Laumonier. »

Et les auteurs terminent leur rapport en demandant de supprimer l'apiol cristallisé du Codex et de le remplacer par des apiols liquides dont les caractères chimiques seraient suffisamment fixés pour donner aux médecins toutes garanties sur leurs propriétés thérapeutiques.

Notons que pour la première fois en 1909, l'apiol fait le sujet d'un rapport à propos de falsification.

En 1920, l'apiol cristallisé disparaît du Codex.

Il faut attendre des accidents plus graves et plus nombreux, observés pour la plupart au cours de tentatives d'avortement, pour qu'un nouveau coup fut porté au caractère inoffensif de l'apiol.

A la suite d'une observation personnelle en août 1930, et reprenant les observations de Brissemoret, Chevalier, Glatard, Brénot, *Trillat et Thiers, de Lyon*, publient un travail sur l'intoxication apiolique (*Annales de Médecine*, 1931) dont les idées sont reprises dans la thèse de Saint-Pau.

Ils classent les faits observés et donnent deux formes de l'intoxication apiolique.

a) *Une forme bénigne* se traduisant habituellement par des hématuries, plus rarement par un ictère avec éruption urticarienne.

b) *Une forme maligne* à type hépato-néphrite grave.

Ces lésions hépato-rénales ont été confirmées expérimentalement.

a) Par A. Patoir et G. Patoir, 1935, qui en font, nous l'avons vu, le substratum anatomique des propriétés de l'apiol.

b) Par Cornil, Olmes, J. Vague, qui ont trouvé des lésions histologiques hépatiques et rénales et constatent que l'apiol vert est peu toxique pour le cobaye, la dose totale pour cet animal étant de 5 grammes par kilo et par jour.

Pour la première fois au cours de cette observation d'hépto-néphrite de Trillot et Thiers, puis dans quelques-unes des observations suivantes, furent observés

quelques troubles nerveux particuliers, abolition de reflexes, hypotonie, atrophie musculaire, myoclonies, signe de Chvostek, sur lesquels nous reviendrons.

Mais à partir de 1930-1931, des faits nouveaux surviennent, faisant connaître un autre aspect de l'intoxication apiolique.

Ce sont en effet les publications hollandaises, yougoslaves, allemandes et en France, de Roger, qui signalent des polynévrites de type spécial après ingestion d'apiol.

L'apiol fut mis hors de cause et l'on reconnut rapidement le rôle d'une falsification par le tri-ortho phosphate crésyle. Tous les travaux sont relatés dans les articles de Ter Braak et Carillo (*Semana Médica*, 19 mai 1932), de Roger et Recordier (*Annales de Médecine*, janvier 1934).

A. l'Académie de Médecine, à la suite de la communication de Van Itallie, 23 février 1932, et de Roger, 31 mai 1932, sur la proposition de Netter, une commission de trois membres (Netter, Camus et Tiffeneau) est nommée pour étudier les intoxications produites par des apiols falsifiés. On arrive ainsi au rapport de Tiffeneau (janvier 1933) que nous avons déjà cité. Pour la deuxième fois, les préparations apioliques se présentent avec des falsifications.

Le Codex de 1937 donne comme apiol officinal l'apiol liquide jaune ou vert et détermine ses caractéristiques ainsi que les méthodes de vérification de son intégrité.

CONCLUSIONS

Une vue d'ensemble de ces travaux permet de tirer les conclusions suivantes :

1^o L'apiol est un produit complexe, variable avec l'origine des graines de persil dont il est tiré, de *composition difficile à préciser*.

Un deuxième élément augmente encore la difficulté du problème. Ce sont les falsifications qui, à deux reprises, ont déjà touché ce produit.

Cette constitution, complexe et instable, est bien faite pour expliquer le manque de précision dans l'établissement des caractères pharmacodynamiques.

2^o *Le rôle d'emménagogue* est le seul adopté par tous les auteurs. On l'administre en capsules à la dose de 0 gr. 25 à 0 gr. 75 par jour et par fractions au moment de l'époque présumée des règles. Le mécanisme de cette action emménagogue est mal établi.

a) Action prédominante sur le système nerveux central déterminant secondairement les phénomènes de vaso-dilatation ?

b) Action sur les parenchymes hépatiques et rénaux déclenchant secondairement des troubles circulatoires qui seraient à l'origine des troubles nerveux et des hémorragies ?

Les arguments sont encore insuffisants pour prendre parti.

Les autres propriétés hypotenseur diurétique ne sont que secondaires et inutilisables.

Quant au rôle *abortif*, pour lequel il est actuellement surtout utilisé, l'expérimentation, les faits cliniques en dehors de toute question médico-légale, suffisent à le condamner.

3° La toxicité de l'apiol a été longtemps considérée comme nulle.

Il est cependant indéniable qu'il est toxique à dose variable suivant que l'on a affaire à l'apiol cristallisé ou à l'apiol liquide (apiol officinal du Codex le moins toxique).

Richaud et Hazard, dans leur précis de thérapeutique et pharmacologie (édition de 1935), résument ainsi cette toxicité :

« L'apiol à haute dose exerce des actions nerveuses d'excitation, ivresse apiolique et hépatiques (ictère urticaire) qui semblent produits par les constituants normaux de l'apiol, et les accidents rénaux (polyurie, hématurie) attribuables sans doute à la présence d'apiïne.

A dose toxique (6 à 9 grammes) apparaissent des accidents graves d'hépto-néphrites (ictère, anurie), azotémie avec des hémorragies de sièges variés, des myoclonies avec chvostex et hypocalcémie ».

Dans l'ensemble, l'expérimentation et la clinique semblent se rencontrer pour montrer que l'apiol a une affinité particulière pour les parenchymes hépto-rénaux.

Quant aux *troubles nerveux*, certains réalisent un aspect variable et sont généralement au deuxième

plan dans le tableau d'une intoxication apiolique, leur pathogénie prête à de nombreuses discussions ; d'autres sont de date plus récente, surviennent dans des conditions spéciales, généralement en dehors des autres troubles de l'intoxication apiolique, il est prouvé que la falsification de l'apiol par le tri-ortho phosphate crésyle est l'élément responsable.

Ces deux sortes de troubles nerveux de l'intoxication apiolique vont faire le sujet de notre étude.

Jusqu'à la publication de l'observation de notre maître Alajouanine, on ne connaissait que l'aspect clinique de la polynévrite à l'apiol. La connaissance des faits anatomiques nous permettra d'envisager la maladie sous tous les points de vue.

CHAPITRE II

OBSERVATIONS

L'examen de ces observations nous a montré la nécessité de les classer en deux séries.

Un premier groupe comprenant *les polynévrites bien caractérisées*, constituant l'élément essentiel du tableau clinique et correspondant à l'intoxication à l'apiol falsifié par le tri-ortho phosphate crésyle.

Un deuxième groupe *comprenant des troubles polynévritiques* apparaissant au second plan au cours d'une hépato-néphrite apiolique.

POLINÉVRITES BIEN CARACTÉRISÉES

OBSERVATION de MM. Th. ALAJOUANERIE, Th. HORNET, F. SIGUIER et Mlle EYRAUD. (*Revue de Neurologie*, 3 juin 1937).

Polynévrite tardive consécutive à l'ingestion d'apiol (un cas anatomo clinique).

B... Marie, 29 ans, sans profession, de nationalité italienne, est hospitalisée le 23 juillet 1936 dans le service de clinique chirurgicale de l'hôpital Saint-Antoine.

Le début de ses troubles remonte, aux dires de la malade, au 6 juillet, soit une quinzaine de jours auparavant. Elle commence, à partir de cette période, à ressentir des douleurs hypogastriques, s'accompagnant de pertes sanglantes, noirâtres, et de malaise général sans fièvre.

Toute tentative d'avortement étant à ce moment formellement niée, l'hypothèse d'une grossesse extra-utérine apparaît vraisemblable. Elle est cependant, le 1^{er} août, infirmée par une laparatomie qui ne décèle aucune anomalie de l'utérus et des annexes.

C'est alors que le lendemain de l'intervention, et surtout le 3 août, la malade s'agite, pousse des gémissements et, de ce fait, est, le 4 août, hospitalisée au Pavillon Dupre, dans le service de M. le D^r Pagniez, à l'obligeance duquel nous devons l'étude de cette observation.

La malade apparaît agitée, anxieuse, sans cesse gémissante, mais livide, répondant nettement aux questions posées, en dépit d'une asthénie considérable. Elle se plaint de sensations douloureuses diffuses, de douleurs musculaires vagues, de fourmillements pénibles dans les membres inférieurs.

Mais il n'existe à ce moment aucun trouble moteur, et le 4 août, la marche est normale, comme est normale la réflectivité de deux membres inférieurs. Pressée de questions, la malade finit par avouer une tentative d'avortement qui a été provoqué à la suite d'un retard de règles de huit jours, le 30 juin, soit cinq semaines auparavant. La malade absorba successivement plusieurs cachets de quinine, puis, quelques jours après, quatorze capsules d'apiol, et enfin, une quantité non précisée d'extrait de saturne.

Dès lors, l'évolution se précipite. Le 5 août, en voulant

se lever pour faire quelques pas dans sa chambre, la malade titube, ressent une impression de lourdeur dans les membres inférieurs, et pour ne pas tomber, doit être soutenue.

L'examen révèle :

Une diminution considérable de la force musculaire ;

Une abolition des reflexes achilléens et rotuliens.

Par contre, les mouvements des membres supérieurs sont indemnes, de même que l'état de leurs réflexes.

Mais, le 8 août, soit en trois jours, la paralysie est totale aux membres inférieurs et gagne les membres supérieurs dont la réflexité est abolie et la force musculaire très diminuée. Le pouls est à 120. La respiration à 36. La température à 37°5.

La quadriplégie est complète le 10 août où la malade ne peut ébaucher que quelques mouvements de flexion des doigts et des orteils. Les réflexes tendineux sont totalement abolis. De plus, la malade ne peut se maintenir dans la position assise, et retombe lourdement sur le lit. Les réflexes cutanés abdominaux sont abolis. En outre, une légère paralysie faciale, bilatérale, plus nette à droite, un léger ptosis de ce même côté, sans autre trouble oculaire, sont notés. L'hypoesthésie cutanée est discrète, prédominant toutefois nettement aux membres inférieurs. Quant au réflexe cutané plantaire, il est indifférent. Enfin, le pouls est à 140, la respiration à 40, la température reste subnormale.

Une ponction lombaire, pratiquée le 11 août, retire un liquide clair, ne laissant pas déposer de culot après centrifugation, contenant par mmc. 1 élément 5, stérile après culture sur gélose au sang et tout le taux d'albumine est normal.

Le taux de l'azotémie est de 1 gr. 50. Il n'existe pas de subictère, pas d'albumine dans les urines, pas de modifications de la courbe thermique.

Le 12 août, l'état général s'aggrave et la malade tombe dans un coma terminal.

OBSERVATION de MM. Karl HELMUTH et Richard GRUN
(*Deutsche méd. Wchnschr*, 29 avril 1932).

Il s'agit d'une femme de 24 ans, jusqu'ici bien portante. En 1929, accouchement normal, au début du mois de novembre 1931 retard de règles ; croyant être enceinte, elle prend pendant neuf jours, le matin à jeun quatre, à midi après le repas trois, et le soir avant le coucher quatre, donc onze capsules d'apiol par jour (capsule de 0 gr. 10). Elle absorbe en tout cent capsules d'apiol. Comme elle n'a pas observé le retour de ses règles, elle a pris pendant douze jours, quatre capsules d'emménagogues ; deux au repas et deux deux heures plus tard ; en tout cinquante capsules. Quarante de ces capsules contiennent d'après le fournisseur, différents produits, entre autre 0 gr. 40 d'extrait de persil.

Ces dernières capsules ne semblent pas jouer un rôle dans l'étiologie des phénomènes que nous allons décrire, étant donné la petite quantité de substance active contenu dans les capsules. Dans la suite de l'observation, nous ne tiendrons pas compte de ces capsules.

Fin décembre 1931, elle a cessé la médication étant donné le retour des règles ; à ce moment, il se produit une sensation de faiblesse dans les membres inférieurs.

Le 8 décembre, la malade accuse une gêne à la marche à cause de douleurs au niveau du mollet, de tremblement des jambes et de faiblesse progressive des membres inférieurs. Elle a dû abandonner son métier de fille de salle dans un restaurant. Quelques jours après, elle ne pouvait plus remuer les pieds.

Fin décembre 1931, apparition de douleur, tremblement et faiblesse dans les membres supérieurs plus à droite qu'à gauche.

Au début du mois de janvier 1932, la malade présente une hémorragie de plus en plus forte. Elle entre à la clinique le 21 janvier 1932 ; cinq jours après, on l'envoie dans une clinique gynécologique pour un avortement imminent.

Les paralysies existaient un mois avant son entrée à la clinique. Elles ont persisté pendant toute la durée de l'hospitalisation sans grand changement. On a constaté une très légère amélioration au niveau des mains et plutôt une aggravation au niveau des membres inférieurs.

Etant donné que l'examen neurologique est identique à celui décrit par les auteurs qui ont déjà présenté des cas analogues (Stanojevic, Rechvitz, Reuter), nous ne les décrirons que très brièvement.

— Nerfs craniens normaux.

— Les réflexes (Mayer-Léri) achilléens plantaire sont abolis.

— Les autres réflexes sont normaux.

Diminution de la force musculaire des deux mains, plus à droite qu'à gauche (elle est droitnière) avec participation de tous les groupes musculaires particulièrement de ceux innervés par le nerf cubital.

Atrophie des petits muscles de la main.

Les pieds et les orteils sont immobiles. Le mollet est hypo-tonique, la paralysie est plus accentuée à gauche qu'à droite.

Réaction de dégénérescence typique des muscles des deux mains des jambes et des pieds.

La musculature entre le pouce et le petit doigt et dans la région du mollet est très sensible à la pression.

La sensibilité et la sensation de position sont intactes.

Gynécologie : Il s'agissait malgré les hémorragies persistantes pendant plus de quatre semaines d'une grossesse intra-utérine normale de quatre mois. Deux mois après une période où l'hémorragie était variable, il s'est

produit une expulsion spontanée d'un fœtus de 32 centimètres, pesant 800 grammes, qui a fait l'objet d'un examen histologique.

Les organes parenchymateux importants : rein, foie, et muscle cardiaque, ainsi que différents nerfs périphériques ont été examinés au point de vue microscopique par M. Schmidt, qui n'a rien trouvé de pathologique, aucune lésion au niveau des nerfs périphériques, aucune modification pathologique, aucune infiltration inflammatoire.

(L'auteur ne donne aucun renseignement sur l'évolution des paralysies de la malade.)

Observation de M. H. ROGER (Académie de Médecine, 31 mai 1932).

Mme Marl... (Marie), âgée de vingt ans, demeurant à Aix, nous est adressée le 20 août 1931 par son médecin traitant, le Dr Donnier, pour des troubles parétiques des quatre extrémités apparus une vingtaine de jours auparavant.

La parésie s'est installée assez rapidement aux deux pieds, rendant impossible les mouvements des orteils et du pied, gênant considérablement la marche. Elle s'est accompagnée de légères douleurs du pied et du mollet, douleurs spontanées et surtout à la pression. Cette parésie est depuis quelques jours plutôt en voie de rétrocession.

Quelques jours après le début, la malade a éprouvé quelque difficulté à se servir de ses mains, surtout de la droite ; cette gêne est restée stationnaire depuis lors et ne s'est accompagnée d'aucune douleur.

La malade n'accuse aucun autre symptôme, en particulier aucun trouble sphinctérien.

A l'examen nous constatons, aux membres inférieurs, un léger steppage, une paralysie complète des orteils et du pied, quoique le pied n'ait pas l'attitude tombante, un peu de difficulté à se soulever d'un fauteuil un peu bas, sans cependant de troubles parétiques nets de la racine du membre, une abolition complète des reflexes achilléens, des reflexes musculaires pédieux et interosseux, avec conservation des reflexes rotuliens, une légère douleur à la pression de la plante du pied et du mollet sans signe de Lasègue et sans troubles objectifs de la sensibilité superficielle ; aux membres supérieurs, une diminution de force du pouce et des trois premiers doigts, surtout pour l'opposition, une douleur au pincement du premier espace interosseux, avec conservation de la force musculaire des autres segments, avec sensibilité superficielle normale, des reflexes tendineux conservés.

En présence d'une pareille parésie des quatre extrémités avec abolition des reflexes achilléens, le diagnostic de polynévrite s'impose. Mais la recherche soigneuse des causes habituelles de polynévrite est négative.

Nous ne trouvons aucune infection récente ni ancienne, en particulier aucune diphtérie ; la malade n'a eu d'ailleurs aucun nasonnement, aucun trouble de la déglutition des liquides, son voile du palais et son pharynx sont très contractiles ; les pupilles, égales et régulières, réagissent fort bien à la lumière et à l'accommodation. La syphilis, acquise ou héréditaire, n'est pas en cause, mari non spécifique, ayant eu d'un premier mariage une fille en bonne santé (première femme morte de tuberculose il y a trois ans), Bordet-Wassermann de la malade négatif ; père, mère et un frère en bonne santé. L'examen des divers appareils montre des organes normaux ; urines, ni sucre ni albumine ; tension artérielle, 14-8. Bon état général.

Nous ne trouvons aucun antécédent toxique éthylique

ni professionnel (la femme et le mari, Italiens, fabricant et vendent des statuettes en plâtre).

Recherchant avec opiniâtreté du côté d'une intoxication médicamenteuse et demandant si la malade n'a jamais pris ces derniers temps aucun remède, elle se souvient avoir absorbé, environ une dizaine de jours avant le début des troubles parétiques, six capsules d'apiol par jour, pendant six jours consécutifs... Fait le plus curieux, aux dires du mari et de la femme, qui paraissent de bonne foi, cette médication aurait été conseillée par une sage-femme, conseillée parce que le jeune ménage n'avait pas encore, depuis un an de mariage, l'enfant désiré ardemment, et parce que les règles, légèrement douloureuses, étaient plutôt en avance qu'en retard.

Quoique ne connaissant à ce moment aucune observation analogue, nous avons porté le diagnostic de polynévrite apiolique et conseillé un traitement par la strychnine et les bains galvaniques.

Nous n'avons malheureusement plus eu l'occasion de revoir cette malade et nos recherches pour la retrouver sont restées infructueuses.

Observation de MM. GIRARD et GAMELLIA (Revue médicale de l'Est, 1933).

L'observation que nous présentons est celle d'une femme de 34 ans qui, le 1^{er} mai dernier, fait appeler l'un de nous pour une angine, de forme ulcéro-membraneuse. Les ulcérations, très petites, garnissaient tout le pharynx, le voile et la luette, et respectaient le larynx.

La dysphagie était absolue. Malgré l'intensité des signes locaux et fonctionnels, l'apyrexie était complète. Un examen bactériologique (D^r Colson) a montré la présence exclusive de streptocoques.

Au début de cette angine se déclarent brusquement des

phénomènes douloureux, et nous sommes appelés le 4 mai devant le tableau clinique suivant :

Subjectivement, cette femme se plaint de douleurs au niveau des membres, continues, intenses, coupées d'élan-
cements aigus, empêchant tout mouvement, et ayant entraîné une insomnie complète la nuit précédente. Elles sont à la fois profondes, comparées à une brûlure interne de l'avant-bras et du mollet, et superficielles, sous forme de prurit féroce, prédominant à la plante des pieds et dans les espaces interdigitaux des mains. Les racines des membres sont indolores. Il existe en outre une dysphagie, qui n'est manifestement pas en rapport avec l'élément inflammatoire qui est nettement en voie de régression.

Objectivement, la pression des masses musculaires de la jambe et de l'avant-bras est extrêmement douloureuse, de même que celle du cubital, du radial et du sciatique proplité externe. Il y a une forte hyperesthésie cutanée au tact et à la piqûre. Les sensibilités profondes sont intactes. On met en évidence une petite zone d'anesthésie superficielle bilatérale, au niveau du tiers inférieur et postérieure des deux avant-bras.

La motilité est peu touchée. Tous les mouvements des bras et de la main sont possibles, sauf la supination qui est légèrement limitée. La préhension d'une épingle, l'opposition des doigts s'effectuent de façon correcte. La force musculaire est conservée. Il existe cependant une légère parésie du groupe péroniré latéral. Le pied est tombant et en légère rotation interne. La marche se fait en steffrant et d'une façon légèrement ataxique.

Les reflexes achilléens et rotuliens sont très vifs ; les reflexes stylo-radiaux, cubito-pronateurs et bicipétaux sont nettement exagérés.

Les reflexes sympathiques sont exagérés. L'effleurage

du dos de la main entraîne une érection rapide et intense des deux mamelons.

Le reflexe cutané-plantaire se fait en flexion des deux côtés, les reflexes abdominaux sont abolis. Il n'y a aucun trouble sphinctérien. L'apyrexie est complète, le pouls est à 120 pulsations par minute. L'examen clinique des autres appareils ne montre rien d'anormal. Il n'y a ni glycosurie ni albuminurie.

L'examen électrique, fait quelques jours après, a montré (D^r Grégoire) :

1° Courant faradique.

Conservation de l'excitabilité faradique des groupes musculaires des racines des membres, mais les secousses musculaires se ralentissent au fur et à mesure que l'on s'éloigne de la racine du membre.

2° Courant galvanique.

Secousse ralentie sans réaction longitudinale (augmentation de la réaction musculaire lorsque par une même intensité on éloigne l'électrode excitatrice du point moteur).

La formule polaire est inversée

$$\text{TFS} > \text{MFS}$$

pour les petits muscles des extrémités, normale ou égale pour les muscles de la racine des membres.

En résumé : pas de R. D. totale. Présence de R. D. partielle pour les muscles des extrémités.

En résumé, cinq jours après l'apparition d'une angine à fausses membranes, s'installe rapidement un syndrome polynévritique, à forme surtout sensitive, prédominant aux extrémités.

Le premier diagnostic venant à l'esprit était celui de polynévrite diphtérique, mais il était à écarter rapidement : apparition trop rapide, trop proche de l'angine, absence de tout phénomène oculaire, conservation de la

motilité et du reflexe du voile, et enfin absence de bacilles de Löffler dans l'exsudat pharyngien. Le tableau clinique, la localisation des troubles aux extrémités, l'intensité des troubles sensitifs, l'apyrexie, faisaient penser, malgré l'angine, à des phénomènes d'intoxication. En poussant l'interrogatoire, on élimine l'éthylisme, la boisson habituelle étant l'eau, et on peut reconstituer les antécédents suivants :

En 1929, cette jeune femme subissait l'ablation de la trompe et de l'ovaire droit. Depuis elle menait à bien deux grossesses. Mais ses règles étaient difficiles, douloureuses, et à chaque période menstruelle, elle prenait des emménagogues divers, et à ce moment souffrait de pituites matinales et de cauchemars zoopsiques avec asthénie extrême. Un mois avant l'angine, elle avait eu un retard de règles de 15 jours. Les règles attendues le 1^{er} avril étaient venues le 15 avril, et on arrivait à préciser que les phénomènes nerveux étaient antérieurs à l'angine. Celle-ci avait débuté le 1^{er} mai. Le 29 avril, la malade avait souffert d'un prurit de la plante des pieds et le 30 avril, au soir, survenait des crampes violentes des deux mollets. Durant les deux nuits correspondantes existaient des cauchemars zoopsiques.

Nous avons été amenés, vu l'absence de toute origine apparente, le retard des règles, la notion que depuis deux ans l'usage d'emménagogues avait amené des troubles nerveux, à soupçonner une intoxication par l'apiol. Mais nous n'avons pu ce soir-là en obtenir l'aveu. Le lendemain, en tête-à-tête, cette femme nous révéla avoir absorbé 20 capsules d'apiol jaune à 0,10 en 48 heures, et 9 capsules d'apiol vert à 0,20 le lendemain, ayant alors obtenu le retour des règles pour une dose de 3,80 d'apiol, c'est deux semaines après cette ingestion que survenait la polynévrite.

L'évolution en a été très favorable. Un traitement à

base de salicylate de soude et de gardénal, avec régime lacto-végétarien strict, a amené une régression rapide des troubles. Le 16 mai, une période menstruelle a produit une recrudescence des douleurs, qui, parties de la colonne vertébrale, s'irradiaient vers les épaules et les biceps, ceux-ci étant très douloureux à la palpation. Mais les phénomènes ne durèrent pas et le 22 mai la guérison semblait complète, sauf une sensation permanente de courbature et une extrême fatigabilité.

Observation de MM. TER BRAAK et CARILLO (Semana medica, 19 mai 1932).

Ter Braak et Carillo donnent dans la *Semana Medica* une observation typique que nous résumons :

Il s'agit d'une femme de 25 ans hospitalisée le 25 février 1931. Croyant être enceinte, elle avait pris quelques temps auparavant des gouttes vertes dont elle ne précise pas la quantité. Elle en prend jusqu'à l'apparition de troubles digestifs, douleurs gastriques sans vomissement ni diarrhée. Ces troubles disparaissent rapidement après la cessation de l'ingestion des gouttes vertes.

Quinze jours après, elle est prise de campes dans les jambes, puis de difficultés à marcher. Six jours après le début de ces troubles, elle éprouve de la difficulté à l'exécution des petits mouvements des doigts, elle entre alors à la clinique.

L'examen montre : une parésie des muscles de la main portant surtout sur l'adducteur du pouce et les interosseux. Les muscles du pied sont paralysés, le pied est ballant. Il existe une légère parésie des muscles semi-tendineux, semi-membraneux et biceps.

Il n'y a pas de trouble de la sensibilité, à part une lé-

gère douleur à la pression des muscles du mollet et des espaces interosseux.

Les reflexes achilléens seuls sont abolis.

La P. L. montre un liquide normal.

Les examens électriques, les réactions de dégénérescence dans les muscles atteints.

L'évolution est longue, avec un état stationnaire très prolongé, 8 mois après les troubles étaient en régression, d'abord aux mains. Ils n'avaient pas totalement disparu.

Aucun avortement n'a été signalé.

Les auteurs présentent un tableau résumant treize cas à peu près identiques.

Nécholitch et Alfaudry rapportent dans l'Encéphale (1933) dix observations puisées dans les cas de Yougoslavie, dont le tableau clinique est le même que celui des observations que nous avons relatées.

Les cas décrits dans ces observations, réalisent un tableau bien caractéristique de polynévrite à apiol falsifié. Partout il existe une période de latence, une atteinte à prédominance motrice des quatre membres portant sur les extrémités.

La première observation, celle de M. Alajouanine se distingue par la diffusion des paralysies, l'atteinte des nerfs craniens, l'association avec une légère atteinte hépato-rénale comme le montre l'azotémie à 1 gr. 40. Nous verrons par la comparaison avec les « ginger paralysis » et l'étude des travaux expérimentaux que cette diffusion des paralysies peut très bien rentrer dans le cadre des polynévrites au tri-ortho-phosphate crésyl.

Quant aux 1 gr. 40 d'urée, ce que nous savons de la toxicité de l'apiol pour le rein suffit à l'expliquer.

Le cas de Gérard et Caniélia présente également quelques particularités. Il existe des troubles sensitifs plus marqués et plus durables, que ceux que l'on a l'habitude de rencontrer dans les polynévrites à apiol falsifié ; par contre, l'élément moteur est très discret.

La conservation des reflexes et même leur exagération au dire des auteurs est également un élément difficilement explicable devant la perturbation des réactions électriques dont l'examen montre une R. D. partielle des muscles des extrémités.

Nous la considérons cependant avec les auteurs comme une polynévrite des quatre extrémités à la suite d'une ingestion d'apiol, avouée et nous la classons dans ce groupe d'apiol falsifié car elle s'en rapproche par la localisation des troubles.

L'existence de forme frustre est du reste parfaitement démontrée par la comparaison avec les « ginger paralysis » et par les travaux expérimentaux, et nous pouvons remarquer que la malade avait pris une dose relativement peu élevée de 3 gr. 80.

B) TROUBLES POLYNÉVRITIQUE AU COURS DES HÉPATO-NÉPHRITES APIOLIQUES

Observation de MM. TRILLAT et H. THIERS (Annales de médecine, juillet 1931).

Intoxication par l'apiol (trente capsules en trois jours, soit six grammes). Vertiges, vomissements, diarrhée,

éruption, avortement, ictère intense disparu en quarante-huit heures, anurie avec azotémie progressive, mydriase, abolition des reflexes tendineux, signe de Chvostek passager, puis gingivorragies rebelles avec gangrène de la bouche et hyperglycémie.

La malade est une femme de 24 ans, sans antécédents pathologiques.

Dans un but abortif, elle a absorbé, le 4 août, dix capsules d'apiol ; le 5 août, dix autres capsules ; le 6 août, dix autres capsules, soit en trois jours, 6 grammes d'apiol. Elle aurait présenté, à ce moment, des vertiges, des vomissements, de la diarrhée et une éruption généralisée à tout le corps qui, d'après sa description, paraît avoir été formée par des plaques érythémateuses non prurigineuses : elles avaient entièrement disparu le jour de l'entrée. De plus, la malade a eu des pertes sanglantes qui ont vraisemblablement correspondu à une fausse couche, étant donné l'état du col.

I. Phase ictérique avec anurie et azotémie (13 au 20 août).

Le 13 août, la malade ressent de violentes douleurs lombaires droites. Elle vomit, présente de la diarrhée et sa température s'élève à 40°. Elle est hospitalisée le 14 août avec un ictère interne dont elle est incapable de préciser le début. A ce moment, on note un col ramolli ; la température est de 40° ; le pouls à 140 ; il n'existe aucun autre signe anormal par ailleurs et c'est le 18 août seulement que l'on s'aperçoit que la malade est anurique. A cette date, on note la disparition de l'ictère ; la température est de 37°2, 37°5 ; T.A. = 7 ; la Mn étant im-
prenable ; légère diarrhée, pas de vomissements, pas de céphalées, pas d'œdème. Etat général excellent avec un pouls à 90. Les reflexes tendineux ne sont pas étudiés ; pas de modifications pupillaires, pas d'insomnie ; du 18

au 20 août, la diarrhée disparaît, mais on note des vomissements rares et verdâtres, peu fréquents. On recueille, par sondage, des urines noirâtres et fétides (10 cm³) contenant 5 grammes d'albumine avec très peu de cylindres et de nombreux polynucléaires altérés ; l'examen bactériologique n'a pas été pratiqué ; elles contiennent le 20 août, 4 gr. 5 d'urée pour 1000. Azotémie le 18 août : 3 gr. 18. Le 19 août, on pratique, pour déclencher la diurèse, une injection intraveineuse de 100 cc. de sérum glucose hypertonique, d'ailleurs sans résultat. Bref, anurie, sans signe d'urémie, avec des vomissements et hypotension extrême, le tout ayant succédé à un ictère passager et ceci du 13 au 20 août.

II. Intervention (20 août).

Le 20 août, on décide une intervention (Docteurs Trilhat et Michon). Anesthésie au Kélène-Schbich ; découverte du rein droit ; il est énorme, congestif, avec de petites suffusions hémorragiques ; décapsulation très facile ; pas d'adhérence de la capsule, que l'on résèque jusqu'au hile ; le rein gauche est plus gros encore que le rein droit et sa longueur est de 14 centimètres ; la décapsulation est très facile et se fait totalement avec le doigt. Pas de choc ; durée de l'opération : 40 minutes.

III. Phase de grande urémie à symptômes anormaux (20 août, 8 septembre).

Disons, pour ne plus y revenir, que, au cours du reste de l'évolution :

1° La malade n'a jamais présenté de troubles respiratoires et à aucun moment nous n'avons pu constater de Cheyne-Stoches ou de Kussmaul ;

2° Il a existé une hypotension constante, la Mx étant de 10, alors que la Mn a présenté quelques variations peut-être plus apparentes que réelles ; en effet, à cause de sa faible valeur, elle était particulièrement difficile à

prendre et nous l'avons vu osciller entre 4 et 6. Il n'y a jamais eu de tachycardie, la malade ayant un pouls qui se maintenait entre 70 et 80. L'auscultation du cœur a toujours été négative : pas de frottement, pas de souffles, malgré l'anémie, pas de galop ;

3° A partir du 23 août, la malade a recommencé à vomir : vomissements purement alimentaires, peu abondants, avec un état nauséux permanent. Cependant la malade arrivait à garder une petite quantité d'aliments : soit environ une centaine de cc. de liquide : lait, eau sucrée, jus de raisin. La malade était anorexique ; à aucun moment nous n'avons constaté d'acétone dans les urines ;

4° Très rapidement, vers le deuxième ou troisième jour après son opération, sont apparus des troubles du sommeil : insomnie nocturne, somnolence diurne, peu marquée, mais absence complète de troubles psychiques durant cette période ;

5° Nous avons assisté à une fonte rapide des masses musculaires, surtout nette aux membres inférieurs, mais que l'on retrouvait facilement aux membres supérieurs ; il nous a été naturellement impossible de préciser exactement le début de cette amyotrophie généralisée, mais elle est devenue frappante environ une semaine après l'opération ; il n'y avait aucun signe clinique de polynévrite : la pression des masses musculaires n'était pas douloureuse et, malgré l'émaciation, la malade n'était pas parésiée.

En même temps que cette atrophie, les reflexes tendineux se sont rapidement abolis. Le 22 août, ceux des membres supérieurs étaient nets. Le reflexe achilléen paraissait aboli ; mais à cause de l'opération, on ne pouvait pas le rechercher avec toute la rigueur suffisante ; le reflexe rotulien était particulièrement difficile à obtenir, le droit étant plus marqué que le gauche ; progressivement, la reflectivité tendineuse s'est abolie, les re-

flexes pouvant être trouvés certains jours, puis disparaissant définitivement jusqu'à la mort. L'aréflexie rotulienne s'est accompagnée d'une hypotonie du tendon rotulien, que nous avons trouvée dès le 23 août et qui, elle, n'a subi aucune variation.

Tous les reflexes cutanés s'étaient abolis et ceci dès le premier examen.

6° Enfin, au cours de cette période se sont succédés les symptômes suivants qui se sont surajoutés à ceux que nous venons de décrire :

Une mydriase particulièrement intense du 24 au 30 août environ. Cette mydriase a persisté ensuite, quoique atténuée. A aucun moment il n'y a eu du myosis. Les pupilles réagissaient à la lumière et à l'accommodation, mais leur contraction était paresseuse et peu soutenue. Enfin il est à noter que pendant cette période de mydriase, l'état général de la malade était particulièrement inquiétant.

Vers le 31 août, des gingivorragies se sont produites ; elles ont d'abord été discrètes, puis de plus en plus abondantes au point que la malade gardait sans cesse un mouchoir et ne se plaignait que de cet unique symptôme, car, à cette époque, l'état général paraissait amélioré et les troubles digestifs avaient subi une régression importante, et ceci à tel point que, favorablement impressionnés par la diurèse et l'amélioration des autres symptômes, nous commençons à espérer la guérison. Un examen du sang a montré que le temps de saignement au lobule de l'oreille était de trois minutes ; la coagulation se faisait en quinze minutes ; elle revêtait le type de la coagulation plasmatique ; la sédimentation sanguine était très accélérée.

Du 1^{er} au 6 septembre inclus, la malade a présenté un signe de chvostek typique, qui était plus marqué du côté droit que du côté gauche ; le 1^{er} et le 2 septembre, ce

signe était très net, puis il a perdu rapidement sa netteté pour disparaître définitivement le 7 septembre (nous verrons qu'il réapparaît brusquement le jour de la mort) ; les deux derniers jours, il n'existait que du côté droit et, le dernier jour, la recherche du phénomène du facial provoquait simplement une contraction de la lèvre supérieure. Il n'existait aucun autre signe de tétanie ; la pose d'un lien sur le bras provoquait bien une sensation de crampe, mais les reflexes tendineux du membre supérieur correspondant restaient abolis et la main ne présentait aucune attitude spéciale ; il est à noter, d'ailleurs, que la malade se plaignait toujours de crampes lorsque le lien constricteur était un peu trop serré à chaque prise de sang. Enfin, la veille du jour où nous avons trouvé du chvoslek, une prise de sang avait montré de l'acidose (R.A. = 42,9) ; le jour même où nous l'avons constaté (et après l'avoir constaté), nous avons pratiqué une injection de sérum bicarbonaté qui a provoqué une alcalose à 72,9 et ceci sans influencer en quoi que ce soit le phénomène du facial, qui n'a pas été modifié après injection de bicarbonate.

Enfin, après sa première transfusion, la malade a présenté pendant quatre jours, une éruption discrète aux membres inférieurs constituée par des placards rouges non surélevés, non prurigineux, et qui ont disparu sans laisser de traces ; nous ne l'avons plus constatée après les autres transfusions (érythème apiolique ou lié à la transfusion ?).

IV. Gangrène buccale, hypothermie (8 au 19 septembre).

Cette dernière période a duré du 8 septembre environ jusqu'au 19, jour de la mort. Elle a été caractérisée essentiellement par la disparition des gingivorragies et par l'évolution d'un sphacèle buccal qui paraît avoir donné

le coup de grâce à une malade épuisée par une longue intoxication ; en même temps que se développaient ces lésions gangréneuses, les gingivorragies ont entièrement disparu ; il s'agissait d'un sphacèle abominablement fétide occupant les joues et le plancher de la bouche et intéressant toute la muqueuse.

De plus, la T.A. a baissé à 9/4, la Mn devenant finalement non mesurable ; le pouls s'accélérait à 100, l'état général devenait de plus en plus grave : insomnie avec délire nocturne, somnolence diurne, hypothermie telle que le jour de la mort la température était de 35°2 ; alimentation impossible du fait des lésions buccales plutôt que de l'intolérance gastrique, qui ne paraît pas avoir augmenté ; incontinence des urines empêchant de mesurer la diurèse ; diarrhée intermittente, sanglante et peu abondante.

Les deux derniers jours, l'état de la malade était encore plus grave et le jour de sa mort, nous avons constaté la réapparition du signe de Chvostek, qui n'existait pas la veille, les reflexes tendineux étant toujours abolis et l'émaciation ayant atteint un degré véritablement effrayant. La malade n'a pas présenté, à cette époque, de secousses myocloniques.

L'autopsie médico-légale a été pratiquée par M. le Professeur Etienne Martin. Malheureusement, les organes abdominaux étaient dans un état de putréfaction avancé et tout examen histologique était rendu impossible de ce fait.

Abdomen : pas de péritonite ; utérus d'apparence entièrement normale et rien ne permet d'affirmer qu'il y a eu grossesse ou avortement. Le foie, la rate sont de volume normal. Les reins sont volumineux, adhérents avec un parenchyme décoloré ; le droit pèse 160 grammes et le gauche 170 grammes.

Le cœur, les poumons et le cerveau sont microscopiquement normaux.

Observation de MM. LÆDERICH, H. MANIOU et Mme ARAYER (Société médicale des Hôpitaux, 20 mai 1932).

Intoxication mortelle par l'apiol.

Mme B..., trente ans, entre le 1^{er} novembre 1931 dans le service de chirurgie de M. Schwartz pour une métrorragie consécutive à un avortement de six semaines, survenu spontanément, dit-elle. A son entrée, sa température est à 40°, mais elle tombe à 37° en deux jours ; la métrorragie, d'abord très abondante, s'arrête rapidement sans avoir nécessité de curetage.

Mais quatre jours plus tard survient un ictère franc, avec décoloration des fèces et bilirubinémie ; cet ictère dure une semaine environ, puis s'atténue progressivement, tandis que l'état général s'aggrave au contraire ; des vomissements apparaissent, puis de la diarrhée avec incontinence sphinctérienne, et la malade tombe dans un état de torpeur progressive.

Elle est transférée dans notre service le 15 novembre ; encore subictérique et très pâle, elle a les traits tirés, les yeux encavés, les téguments déshydratés ; les narines et les gencives sont saignotantes, la langue est saburrale ; la peau des membres inférieurs est parsemée de pétéchies et de larges placards ecchymotiques marquent l'emplacement des piqûres reçues par la malade. L'abdomen est creux, mais souple ; le foie déborde un peu le rebord costal et semble douloureux ; la rate n'est pas perceptible ; les urines atteignent 900 cc. en vingt-quatre heures, ont l'aspect du bouillon trouble et contiennent de l'albumine, des pigments et sels biliaires, mais pas de sucre ; au microscope, on y trouve des hématies, quelques leucocytes et des cylindres hématiques et granuleux ; les selles, émises inconsciemment, sont diarrhéiques et peu colorées ; les bruits du cœur sont réguliers, à 100, et bien frappés ; la tension artérielle à 11-7 ; pou-

mons normaux. Au toucher vaginal, l'utérus est un peu gros, le col est mou et légèrement entr'ouvert, à peine saignant ; les lochies n'ont pas d'odeur.

La malade est dans un état d'obnubilation assez profond, indifférente à ce qui l'entoure, désorientée dans le temps et l'espace, répondant à peine aux questions. Elle ne présente ni paralysies, ni contractures, ni raideur de la nuque, ni signe de Kernig ; mais des soubresauts tendineux agitent ses membres inférieurs et parfois sa face ; secousses brusques, rapides, de type myoclonique. A la face, le signe de Chvostek est très net, bilatéral ; le signe de Weiss est également positif, mais le signe de Trousseau reste négatif. Contrastant avec ces signes d'hyperexcitabilité musculaire, les réflexes tendineux rotuliens et achilléens sont abolis ; le réflexe cutané plantaire est conservé en flexion ; la pression des masses musculaires des mollets ne semble pas douloureuse, la sensibilité cutanée semble normale.

Une ponction lombaire donne un liquide normal à tous points de vue.

Une hémoculture reste stérile.

L'examen du sang montre une anémie à 3.167.000 globules rouges avec 70 % d'hémoglobine, et une leucocytose à 35.000 globules blancs dont 91 % de polynucléaires.

Le temps de saignement est de cinq minutes trente, et le temps de coagulation de dix minutes ; le signe du lacet est fortement positif.

Le dosage de l'urée sanguine révèle une azotémie de 6 grammes par litre.

Le dosage de la calcémie donne un chiffre nettement abaissé de 0 gr. 065 par la méthode de Guillaumin.

Devant ce tableau clinique, le diagnostic d'hépatonéphrite aiguë post-abortum s'impose. Son origine toxique, que nous suspectons d'emblée pour les raisons que

nous exposerons plus loin, nous est bientôt confirmée par le mari de la malade, qui nous avoue les faits suivants : après un retard de six semaines, la malheureuse femme, ayant consulté un pharmacien, a absorbé en trois jours une trentaine de capsules d'apiol de 0 gr. 30, soit un total de 9 grammes ; l'avortement s'est produit quatre jours après l'absorption de la drogue, avec une hémorragie qui a déterminé l'entrée à l'hôpital.

L'évolution de cette hépato-néphrite fut rapidement progressive : malgré les toni-cardiaques, les injections de sérum glucosé à hautes doses intraveineuses et rectales, les injections d'extrait hépatique et surrénal, et une transfusion de sang, la malade ne sort pas de son état subcomateux ; elle tombe dans l'hypothermie à 36°5, les secousses musculaires se répètent fréquentes, les signes de Chvostek et de Weiss persistent, tandis que les réflexes tendineux des membres inférieurs restent abolis ; les pupilles sont en myosis ; l'azotémie s'élève le 17 novembre à 7 gr. 80 par litre ; cependant, contrastant avec la gravité de cet état urémique, la diurèse reste normale, à 1.200 grammes par jour environ, et l'albuminurie est indosable ; le cœur ne présente pas de bruit de galop, la respiration ne prend pas le rythme de Cheyne-Stokes.

La malade succombe dans le coma le 18 novembre.

Autopsie. — Pas de lésions pleuro-pulmonaires, sauf un peu de congestion de la base droite. Pas de lésions du cœur, ni de l'aorte.

Le péritoine est normal. L'estomac montre de légères ecchymoses dans la région du cardia. L'intestin et le pancréas sont normaux.

Le foie est gros, pesant 1.600 grammes, de consistance normale, de teinte pâle et homogène sur la coupe ; la vésicule biliaire contient une bile très foncée.

La rate est petite, très ferme, pèse 90 grammes.

Les reins sont un peu gros, pesant chacun 180 gram-

mes, de teinte blanc ivoire ; ils se décortiquent facilement.

Les surrénales sont altérées par putréfaction.

L'utérus contient dans son fond quelques débris de placenta adhérents ; aucune trace de traumatisme.

Pas de lésions macroscopiques du cerveau, ni de la moelle épinière.

Le corps thyroïde et les parathyroïdes sont macroscopiquement sains.

La moelle osseuse fémorale est très rouge.

Examens histologiques. — Pratiqués par MM. Huguenin et Foulon, que nous remercions ici, ils ont été malheureusement gênés par l'altération cadavérique.

Le foie montre des clarifications et des atrophies cellulaires avec picnoses nucléaires, témoins d'une hépatite aiguë dégénérative ; quelques infiltrats lymphoïdes.

Les reins montrent des altérations cadavériques trop avancées pour qu'on puisse préciser les caractères de la néphrite aiguë qui les a indiscutablement frappés.

La moelle osseuse est en activité érythro-granulopoïétique ; très rares mégacaryacites.

Le corps thyroïde, dissocié par des travées scléreuses, contient des aréni de taille très diverses.

Une parathyroïde offre un aspect encore assez compact pour un adulte, avec des îlots de cellules éosinophiles très abondants et des cellules claires en quantité à peu près égale. Une autre parathyroïde est beaucoup plus riche en cellules claires ; sans être nettement en état d'hyperplasie, elle correspond au type dit « compact de l'adulte ».

Observation de MM. Ch. FLANDIN, S. NACHT et Jean BERNARD (*Soc. Méd. des Hôpitaux*, 14 juin 1934).

Intoxication par l'apiol pur à forme comateuse, hypertonique et amnésique. Etude clinique et expérimentale.

Mme X..., trente ans, enceinte de trois mois, absorbe le 13 février 1932, entre 10 heures et 13 heures, 40 capsules contenant chacune 20 centigrammes d'apiol liquide, c'est-à-dire 8 grammes d'apiol. A peine l'ingestion du toxique est-elle terminée, que la malade se sent vertigineuse, incertaine. Pendant toute l'après-midi, elle se sent « comme ivre ». Cet état ébrié n'est cependant pas assez prononcé pour l'empêcher de vaquer à ses occupations. Elle dîne à 19 h. 30 ; le malaise semble s'être atténué. Brusquement, à 21 heures, elle s'écroule dans le coma.

Elle est amenée à 23 heures à l'hôpital Bichat. M. Dany, interne de garde, constate un coma complet ; la conscience, la sensibilité sont absolues, les reflexes tendineux et cutanés sont conservés. Il n'y a pas de paralysie. La température est à 38°5 ; le pouls à 100, bien frappé ; la tension artérielle à 12-7. La respiration est normale. Les urines contiennent une petite quantité d'albumine. Peu après l'admission surviennent des crises convulsives assez particulières. Les convulsions toniques, puis cloniques débutent à la face où elles sont bilatérales, s'étendent aux deux bras, puis au membre inférieur droit, laissant absolument immobile le membre inférieur gauche. Les mains, pendant la période clonique, ont une attitude spéciale, en pronation forcée, le pouce est pincé entre le médius et l'annulaire fortement fléchis ; ces crises, dont la prédominance faciale est nette, se répètent à plusieurs reprises pendant les deux premières heures, puis cessent. L'examen neurologique ne révèle alors aucun symptôme nouveau. La résolution musculaire est devenue complète.

Le 14 février au matin, l'état ne s'est guère modifié. La température est à $39^{\circ}2$; le coma est toujours profond. Il n'y a toujours pas de signes de localisation, pas de troubles des reflexes, pas de contracture. On note un ictère des téguments et des muqueuses, discret mais net. Les urines, peu abondantes et foncées, contiennent sels et pigments biliaires. On y décèle en outre de l'albumine (0 gr. 20).

La ponction lombaire retire un liquide céphalo-rachidien clair contenant :

Albumine : 0 gr. 25 pour mille.

Un élément par millimètre cube à la cellule de Naegotte.

L'urée sanguine est à 0 gr. 25 par litre.

Le 15 février, le coma s'est partiellement dissipé. Il a fait place à une agitation considérable. La malade se dresse sur son lit, puis se roule à terre, crie. On est contraint de la transférer au pavillon d'agités. Cet état se prolonge pendant plusieurs heures, puis s'atténue.

Le symptôme dominant est alors une confusion mentale, une désorientation complète. Parfaitement éveillée, parlant aisément, Mme X... ignore son adresse, ne sait où elle est, puis croit être à l'hôpital depuis un mois. Elle se plaint de douleurs vives des épaules et des jambes.

Les reflexes tendineux, cutanés et pupillaires sont normaux. Il n'y a pas de paralysie, pas de contracture.

L'ictère est net, tant aux conjonctives que sur la peau ; les urines contiennent des pigments biliaires ; on n'y décèle ni sels biliaires, ni albumine.

La température est à $37^{\circ}5$, le pouls à 75, la tension artérielle à 11-7.

Le toucher vaginal vérifie l'existence d'une grossesse au troisième mois ; le col est mou, non ouvert.

On ignore alors la nature du toxique ingéré ; le diagnostic est hésitant ; on songe un moment à un empoi-

sonnement barbiturique qui expliquerait le coma, l'agitation et l'obnubilation consécutives, la fièvre éphémère, mais la recherche des dérivés barbituriques dans les urines est négative. Au surplus, on apprend, peu après, l'absorption de l'apiol et bien que les troubles constatés diffèrent notablement de ceux habituellement décrits dans l'intoxication apiolique, on se résout à ce diagnostic.

Le 16 février, soit au troisième jour de l'intoxication, apparaît un symptôme nouveau : la contracture. Elle prédomine aux membres supérieurs que l'on trouve raidis en demi-flexion. Les muscles sont tendus, durs, saillants sous la peau. Toute tentative d'extension du coude se heurte à une résistance qui finit par se laisser vaincre régulièrement et sans à-coups. Les muscles de l'épaule, de la main sont moins rigides, mais l'extension des doigts est cependant difficile. La raideur des membres inférieurs est manifeste ; l'attitude de la malade marchant rappelle la classique démarche de gallinacé.

La face apparaît normale ; il n'y a pas de trismus ; on met en évidence un signe de Chvostek bilatéral. Il n'y a pas de raideur de la nuque, pas de raideur du tronc, pas de signe de Kernig.

Les reflexes tendineux sont normaux. Il n'y a pas de signe de Babinski ; pas de reflexes de posture, on ne détecte pas de paralysie, pas de signes cérébelleux, pas de troubles objectifs de la sensibilité superficielle ou profonde si l'on excepte une certaine douleur à la pression des masses musculaires du mollet.

Les troubles psychiques restent très marqués. La malade est tout à fait confuse, incohérente dans ses réponses, incapable d'expliquer le début des accidents, calme cependant sans être hébétée.

Aux raideurs, à la confusion qui dominent le tableau clinique se bornent les troubles constatés. La température a baissé, l'ictère a presque entièrement disparu.

Le cœur, les poumons, le foie, la rate semblent normaux à l'examen.

La diurèse est satisfaisante (1 litre).

L'examen chimique des urines ne montre ni albumine ni éléments biliaires.

On trouve :

23 gr. 5 d'urée par litre ;

8 gr. 5 de Na Cl. par litre.

Les divers examens hématologiques pratiqués montrent :

Cytologie :

Globules rouges : 4.545.000.

Globules blancs : 9.000.

Hémoglobine : 85 %.

Polynucléaires neucophiles : 75.

Polynucléaires éosinophiles : 0.

Lymphocytes : 6.

Moyens mononucléaires : 14.

Grands mononucléaires : 7.

Chimie :

Urée : 0 gr. 30.

Chlore globulaire : 2 gr. 02.

Chlore plasmatique : 3 gr. 05.

Calcium : 0 gr. 098.

Réserve alcaline : 48 volumes.

Le 17 février, la malade se plaint de troubles de la vue. Elle ne peut lire ; tous les objets lui apparaissent brouillés. Cette amblyopie serait survenue brusquement la veille. L'examen ophtalmoscopique montre un spasme bilatéral de l'artère centrale de la rétine sans décoloration des papilles.

Les jours suivants, alors qu'on pensait voir la confu-

sion et la raideur s'atténuer, elles se montrent au contraire remarquablement persistantes.

L'état de la malade paraît satisfaisant. Elle reste apyrétique, ne présente aucun trouble viscéral. L'on décèle cependant des traces d'albumine dans les urines le 23.

Mais la contracture persiste intense aux membres supérieurs ; les avant-bras restent fixés en demi-flexion et la malade ne peut s'alimenter seule. Les membres inférieurs se sont assouplis ; la marche est plus aisée ; elle est toutefois assez particulière ; les avant-bras fléchis à 90 % sur le bras et les coudes restant fixés au tronc. Le signe de Chvostek a disparu dès le 18, mais les reflexes du membre supérieur sont nettement exagérées ; le reflexe stylo-radiol en particulier. Aux membres inférieurs, les reflexes sont normaux, il n'y a pas de signe de Babinski.

L'examen électrique pratiqué le 18 sur les divers muscles des membres et de la face ne révèle aucune modification qualitative ni quantitative des réactions classiques.

Les troubles oculaires ne s'amendent que lentement, et surtout les troubles psychiques persistent intenses ; le phénomène dominant est une amnésie de fixation portant surtout sur les faits récents ; la malade se souvient de son âge, de celui des divers membres de sa famille ; elle ne se rappelle ni son adresse, ni les circonstances de son intoxication ; d'une heure à l'autre, elle oublie les précisions chronologiques qu'on vient de lui fournir et, inconsciente, affirme cependant qu'elle va les préciser.

Ajoutons que de nouveaux dosages faits le 20 février ont montré :

Urée sanguine : 0 gr. 25.

Réserve alcaline : 60 volumes.

Chlore globulaire : 2 gr. 01.

Chlore plasmatique : 3 gr. 60.

A partir du 1^{er} mars environ, s'ouvre une nouvelle pé-

riode caractérisée par l'amélioration des troubles moteurs et la persistance de l'amnésie.

Les troubles de la vue s'amendent rapidement. Un examen ophtalmoscopique montre la disparition du spasme bilatéral de l'artère centrale.

Aux membres, on ne rencontre plus cette résistance à la flexion, cette raideur antérieurement notées et les mouvements courants des membres supérieurs redeviennent aisés. Mais la démarche est toujours particulière ; alors que le bras gauche maintenant oscille normalement, ou presque, le long du tronc, le bras droit reste fléchi à angle droit, immobile, collé au corps, et lorsque la malade se lève ou se couche, on est frappé de la maladresse, de l'inhabileté avec laquelle elle se meut. Cependant, l'examen objectif ne met en évidence aucun trouble moteur, on ne note aucun signe de la série cérébelleuse ni ataxie, ni asynergie, ni adiadococinésie ; les reflexes cutanés sont normaux ; les reflexes tendineux restent un peu vifs ; il n'y a pas de reflexes de posture.

L'amnésie persiste à peine atténuée. Les calculs les plus simples sont impossibles ; la malade se souvient d'une phrase qu'elle a lue dans l'instant qui suit ; une demi-heure après, elle a tout oublié ; elle ne se souvient pas du visage d'un médecin nouveau, venu l'examiner la veille. Cette amnésie est alors rigoureusement le seul trouble psychique ; il n'y a plus de confusion mentale, pas d'affabulation.

Cet état persiste jusqu'au 15 mars. On note alors une amélioration remarquablement soudaine des troubles de la mémoire. Le souvenir très précis d'événements anciens revient. Les faits récents sont aisément fixés et remémorés.

Les troubles moteurs et oculaires continuent parallèlement à s'atténuer.

Le 20 mars, toute trace de l'intoxication avait à peu

près disparue. Brusquement, la grossesse qui jusque-là s'était normalement poursuivie, est interrompue. Un avortement se produit. Nous avons pu apprendre que ses suites avaient été simples et que l'état de santé de Mme X... est actuellement excellent.

L'analyse chimique que M. David, pharmacien de l'hôpital Bichat, et notre interne en pharmacie, M. Moreau, ont bien voulu pratiquer, a permis d'exclure avec certitude le rôle des dérivés crésylés.

Les capsules ingérées par la malade contenaient un apiol liquide parfaitement pur.

Observation de MM. A. PATOIR, G. PATOIR, BEDRINE (Paris méd., 12 décembre 1936).

Une femme de 27 ans, déjà mère de famille, vient d'avorter au milieu de phénomènes alarmants qui ont décidé son transfert à l'hôpital. En dehors de l'attitude suspecte et réticente de l'entourage, on ne recueille aucun renseignement. A son entrée, elle est dans la confusion mentale absolue, avec bouffées délirantes et carphologie. Le faciès est terreux, les yeux excavés, la langue desséchée. Il existe un subictère, une oligurie marquée avec hématurie et albuminurie. La déshydratation est intense.

A l'examen, la sphère génitale n'offre plus rien à considérer, tout y est rentré dans l'ordre. Ictères et annexes normaux, pas de pertes sanglantes ni puriformes. Le foie est gros, mou apparemment, douloureux. La rate n'est pas percutable. Le poulx est dépressible, irrégulier, les bruits du cœur lointains et voilés. Les reflexes sont d'abord vifs puis abolis.

Il existe enfin un plateau thermique constant à 39°, 39°5 et un érythème rouge vif, à tracé polycyclique siégeant électivement à la paume des mains et à la plante des pieds.

L'état s'aggrave rapidement et malgré une rehydratation active et les tonicardiaques, la malade meurt en 48 heures.

A l'autopsie, on découvre des lésions extrêmement nettes d'hépto-néphrites. La zone génitale paraît intacte. Le cœur est flasque, les poumons congestifs, l'examen du système nerveux n'y révèle aucune anomalie.

La recherche chimique de l'apiol, entreprise par M. Payen, est nettement positive dans les viscères. Entre temps, une hémoculture n'a pas poussée.

Ces observations nous montrent des troubles tout à fait différents du premier groupe d'observations.

Il s'agit avant tout d'hépto-néphrite.

Les doses d'apiol ingérées sont fortes : 6 gr., 9 gr., 8 gr.

Les signes polynévritiques présentés sont uniquement une abolition des reflexes avec des atrophies musculaires dans le cas Trillat et Thiers ; dès myoclonies dans le cas Lœderich.

Ces troubles ne nous prouvent pas pouvoir rentrer dans le cadre de l'intoxication au tri-ortho-phosphate crésyl.

Nous avons cité l'observation de Flandin encore que l'on ne relève pas de phénomènes polynévritiques proprement dit, mais ce cas est intéressant par les troubles nerveux observés, état ébrieux, vertiges, convulsions, amnésie, contractures qui, nous le verrons, correspondent parfaitement aux troubles présentés par les animaux dans l'expérimentation par l'apiol pur.

Il est intéressant d'examiner et de comparer ces troubles avec les autres observations de ce groupe.

CHAPITRE III

TABLEAU CLINIQUE DES POLYNÉVRITES A L'APIOL FALSIFIÉ

GINGER PARALYSIS ET PARALYSIE PHOSPHO-CRÉOSOTÉE

A. — POLYNÉVRITES A L'APIOL FALSIFIÉ

Le malade :

Dans presque tous les cas l'apiol a été employé comme abortif. C'est plus rarement à cause de sa fonction d'emménagogue qu'il se trouve être à l'origine de ces paralysies.

Le terrain se précise donc facilement, il s'agit de femmes jeunes avant la ménopause le plus souvent enceinte, gestation de quelques semaines jusqu'à six mois (Schultz).

La dose :

Les doses d'apiol absorbées paraissent extrêmement variables.

Chez les Allemands elles varient de 28 à 100 capsules de 0 gr. 25.

Ter Braak signale de 24 gouttes en trois jours jusqu'à 180 en trois jours, 450 gouttes en dix jours.

Reuter pense que la dose d'apiol ingérée n'aurait pas d'action sur l'évolution de la maladie.

En fait, il est très difficile de préciser exactement la quantité de toxique absorbée car, d'une part, le dosage des préparations d'apiol varie suivant les pays, et, d'autre part, étant donné les circonstances médico-légales de l'intoxication, la sincérité des attestations peut être sérieusement mise en doute.

Nous verrons par l'étude des autres variétés cliniques de paralysie au tri-ortho-phosphate crésyle et des travaux expérimentaux, que la dose joue un rôle sur la gravité de l'évolution.

Cette étude nous montrera également l'accumulation du toxique, ce qui explique très bien que le mode d'administration, la répartition des doses sur un temps plus ou moins prolongé n'a, elle, aucune influence. Le même résultat fut obtenu avec 100 capsules en 9 jours et 3 capsules par jour pendant 3 semaines.

DÉBUT DE LA MALADIE

Phase d'incubation.

Ce qui caractérise avant tout le début de la maladie, c'est la période de latence qui existe entre la prise du toxique et l'apparition des premiers symptômes, véritable phase « d'incubation » dit Ter Braak.

La durée moyenne en est de 10 à 15 jours.

Cette période de latence est retrouvée dans toutes les observations :

Reuter : 14-18 jours.

Karl Helmuth : 25-30 jours.

Maunn : 1-3 jours.

Schultz : 2-3 mois.

Misgeld : 10-14 jours.

Schottmaller : 15-16 jours.

Jagdhold : 15-20 jours.

Ter Braak : 10-24 jours.

Nicolitch : 10-15 jours.

Alajouanine : 5 à 6 semaines.

La dose ingérée ne paraît pas entrer en ligne de compte dans la durée de cette incubation qui est du reste peu variable. Une malade qui a pris 100 capsules, voit apparaître les premiers troubles 25 à 30 jours après l'ingestion (Helmuth), une autre qui n'a pris que 28 capsules, 10 à 14 jours après (Misgeld).

Phase d'installation.

Après la période de latence de 10 à 15 jours qui suit l'ingestion du toxique, la maladie entre dans sa phase d'installation.

On peut dire que le début se fait en pleine santé.

Il est *progressif*, mais assez rapide. Les symptômes progressent en 8 à 10 jours en moyenne.

Deux sortes de phénomènes marquent cette période :

Des troubles généraux.

Des troubles nerveux.

Les troubles généraux consistent en troubles gastro-intestinaux, vomissements, sensation de brûlures gastriques. Il semble, cependant, que ces troubles soient inconstants. Les Allemands ne les signalent qu'une fois (Schottanller). Nicholitch deux fois. Ter Braak les rencontre presque toutes les fois.

De plus, des troubles digestifs s'observent souvent dès l'ingestion de l'apiol (en particulier dans les cas de Ter Braak). Nous préférons les attribuer à l'intoxication apiolique proprement dite.

Les troubles neurologiques sont, au contraire, les signes dominants.

Ils sont représentés par deux groupes :

Les troubles troubles sensitifs.

Les troubles moteurs.

Les troubles sensitifs. — Le premier signe en date est généralement la douleur.

Ce sont des douleurs localisées aux membres inférieurs dans la masse musculaire du mollet ou à l'articulation tibio-tarsienne. Les membres supérieurs sont très peu souvent douloureux.

Ce sont les sensations de tiraillement, de fourmillement, d'intensité variable, en général peu marquées elles augmentent un peu à la marche. Dans deux cas (Alajouanine, Migeld), elles furent très internes.

Très souvent, la pression des masses musculaires du mollet traduit objectivement ces douleurs.

Elles cessent toujours quand les paralysies sont constituées.

Les troubles moteurs. — Ils apparaissent le plus souvent avec un léger retard.

Ils ne manquent jamais.

Les *membres inférieurs* sont les premiers atteints ; les malades accusant une faiblesse des jambes qui gêne la marche. Assez rapidement, du reste, survient une gêne fonctionnelle importante.

A cette paresse des membres inférieurs fait suite la parésie des *membres supérieurs* qui se traduit par une maladresse à la préhension des objets.

La durée de cette phase d'installation est en général brève : 8 à 10 jours en moyenne. Citons deux cas extrêmes : Helmuth, 1 mois ; Alajouanine, 3 jours.

PÉRIODE D'ÉTAT

Le passage de la période de début à la période d'état est progressif presque insensible. Il est des cas où, cependant, on peut préciser exactement : le matin où il a été impossible à la malade de se lever (Alajouanine). Bien souvent on a assisté à l'installation progressive des troubles ; la malade ayant été hospitalisée pour une autre cause (fausse couche en général).

Une fois constitué, le syndrome neurologique reste le seul élément.

Etude des Paralysies

On observe des paralysies :

bilatérales ;

atteignant les quatre membres ;

symétriques, avec parfois une prédominance d'un côté (Helmuth, droite — Nicholitch, observation 2).

elles atteignent essentiellement les segments distaux des membres ;

elles sont flasques, l'hypotonie domine le tableau, l'atrophie s'observe à un certain stade mais elle n'est pas en proportion avec la paralysie.

Membre inférieur.

Les membres inférieurs sont les premiers touchés ; la paralysie frappant surtout l'extrémité.

On observe une chute du pied en varus, pied tombant.

La marche est quelquefois impossible, le plus souvent très gênée, nécessitant un appui ; quand elle est possible, la malade *steppe*.

L'étude de la *force segmentaire* montre avant tout une atteinte de l'extrémité, c'est par ordre d'intensité et de fréquence :

une paralysie des mouvements des orteils de la flexion dorsale du pied ;

une paralysie des muscles de la loge antérieure de la jambe.

Deux fois Ter Braak a noté une parésie du semi-membraneux et biceps fémoral, une fois le quadriceps, une fois péronier et triceps sural.

Presque toujours les mouvements de flexion et d'extension de la jambe sur la cuisse et de la cuisse sur le bassin sont normaux.

Membre supérieur.

Là encore, l'atteinte distale est la règle ; la paralysie touche essentiellement la main.

Dans les cas typiques, la main se présente avec un effacement des éminences thénar et hypothénar ; le pouce est sur le même plan que les autres doigts ; les 2^e et 3^e phalanges des doigts légèrement fléchies.

La gêne fonctionnelle consiste surtout en maladresse dans l'exécution des petits mouvements des doigts.

L'étude minutieuse de la force segmentaire montre avant tout l'atteinte des muscles de l'éminence thénar et des interosseux.

Adduction, opposition du pouce, flexion de la première phalange, sont impossibles.

Ecartement et rapprochement des doigts, flexion de la première phalange sont diminués.

Les troubles peuvent s'observer vers l'éminence hypothénar :

Ecartement, adduction du petit doigt sont touchés.

Trois fois Ter Braak a vu une parésie de l'extension de la main ; une fois fut signalée une gêne de la supination (Schultz).

Dans l'ensemble, les troubles portent essentiellement sur les branches terminales motrices du nerf cubital puis du médian ; beaucoup plus rarement sur le radial.

Les reflexes

L'étude *des reflexes* correspond à la topographie des paralysies.

Il existe dans toutes les observations une abolition des reflexes achilléen et médio-plantaire.

Les autres reflexes des membres inférieurs sont normaux ; une fois sur dix cas, Nicholitch et Alfaudry ont trouvé une abolition du reflexe péronéo-fémoral postérieur.

Le reflexe cutanéoplantaire est généralement sans réponse.

Une fois, Nicholitch et Alfaudry auraient trouvé le signe de la jambe de Barré.

Les reflexes des membres supérieurs, le cutané abdominal, se sont toujours montré normaux sauf dans le cas d'Alajouanine où les paralysies étaient très étendues et graves.

Les troubles sensitifs

Les troubles de la sensibilité sont dans presque tous les cas extrêmement légers.

Aucun trouble de sensibilité subjective, les douleurs du début disparaissent.

L'étude de la sensibilité objective montre juste une légère douleur à la pression des masses musculaires du mollet et du premier espace interosseux à la main.

La sensibilité au tact, à la douleur, au chaud, au froid s'est toujours montrée normale. Il en est de même pour la sensibilité profonde.

On ne signale aucun trouble de la coordination des mouvements.

Les autres signes nerveux

Les nerfs craniens n'ont presque jamais été touchés, sauf dans le cas mortel d'Alajouanine où il existait une paralysie faciale bilatérale et où la malade semble être décédée au cours d'un syndrome cardio-respiratoire (pouls à 140, respiration à 40), et dans un cas yougoslave où l'on a noté une névrite rétro-bulbaire.

On n'a jamais signalé de *troubles sphinctériens*.

Les troubles trophiques sont peu importants; la plupart des auteurs ont signalé des petits troubles vasomoteurs de la cyanose, une peau luisante et lustrée au membre inférieur. L'atrophie n'y a jamais été très marquée. Au membre supérieur, par contre, l'atrophie des interosseux et de l'éminence thénar paraissait plus considérable, elle est signalée dans presque toutes les observations.

Les examens complémentaires

Examen électrique :

Il a été pratiqué dans presque toutes les observations et montre partout des résultats analogues, dans les régions touchées, une hypo-excitabilité au courant faradique, avec au galvanique, lenteur de la secousse et inversion de la formule polaire. La réaction de dégénérescence est le plus souvent totale dans les muscles les plus atteints, les extérieurs et les fléchisseurs du pied, l'opposant du pouce à la main.

Le liquide céphalo-rachidien s'est montré parfaitement normal dans les quelques cas où il a été examiné.

Les signes associés.

Nulle part on ne signale une atteinte grave de *l'état général*.

La paralysie semble avoir partout été l'unique manifestation. Dans trois cas, Ter Braak signale une leucocytose 15.000 et 12.000, dans un autre cas une glucosurie légère transitoire et dans un cas également de une l'urobilinurie. Dans notre observation, on a trouvé une Azotémie à 1 gr. 40.

Partout ailleurs, rien n'est signalé à l'examen général.

FORMES CLINIQUES

L'aspect clinique de ces polynévrites est presque toujours le même et l'on ne peut véritablement parler de formes cliniques. Signalons, cependant, deux sortes de modification du tableau :

1° *Une extension des paralysies aux nerfs craniens*, observée dans l'observation d'Alajouanine où la malade présentait une polynévrite des quatre membres avec paralysie faciale et troubles respiratoires, et dans le cas de Jershasg-Schaffer où est noté une névrite rétro-bulbaire ;

2° *L'association des troubles généraux*. — Ils furent presque toujours absents dans cette série de polynévrite à apiol falsifié. Cependant, l'azotémie de 1 gr. 40 de la malade d'Alajouanine, une glucosurie légère et une urobilinurie dans deux cas de Ter Braak, montrant la possibilité d'une atteinte hépato-rénale concomitante.

ÉVOLUTION

L'évolution de ces polynévrites est presque toujours la même.

C'est d'abord la période « d'incubation » constante, variable de quelques jours à quelques semaines, dans la majorité des cas de 10 à 15 jours.

Puis la phase prodromique, où des signes sensitifs accompagnent souvent les signes moteurs pour disparaître à l'installation des paralysies. Cette installation se fait progressivement mais assez rapidement. En 5 à 10 jours, les lésions ont atteint leur maximum. Il existe un certain décalage dans l'ordre d'apparition des paralysies le membre supérieur étant touché une semaine environ après le membre inférieur.

Les paralysies restent stationnaires longtemps, 5 à 6 semaines, deux mois (Jagdhhold). Puis une amélioration progressive mais lente survient dans l'ordre inverse de l'apparition des paralysies et il semble que la régression se fasse proportionnellement plus rapidement aux mains qu'aux pieds.

Il est difficile de préciser la durée totale de la maladie et la terminaison, car la plupart du temps les malades n'ont pas été suivies jusqu'au bout. Mais tout le monde est d'accord sur la longue durée de la maladie, « 8 mois après, les troubles n'avaient pas disparu » dit Van Itallie. Ter Braak donne 18 mois, 2 ans.

Il est difficile de préciser si la guérison est totale, les malades n'ayant en général pas été suivies longtemps après leur convalescence. Il semble que l'on

doive faire quelques réserves sur des sequelles, en effet, Nicolitch et Alfaudry signalent un cas de rétraction du tendon d'achillé.

PRONOSTIC

Dans l'ensemble le pronostic apparaît donc comme favorable. Cependant, le cas Alajouanine, Hornet, Siguier, Mlle Eyraud montre bien la possibilité de formes graves.

La gravité tient d'une part à la diffusion des paralysies, et l'étude des paralysies au « ginger ben » confirmera cette extension aux nerfs craniens.

Le pronostic vital peut, d'autre part, être mis en jeu du fait de troubles généraux associés et l'azotémie de 1 gr. 40 dans l'observation d'Alajouanine est la pour rappeler que l'apiol détermine des lésions hépato-rénales, dont on doit tenir compte dans l'évolution de la maladie.

B) POLYNÉVRITES AU « GINGER BEER »

En 1930, fut observée aux Etats-Unis une véritable épidémie de polynévrites d'aspect particulier. On en observa un très grand nombre de cas dans chaque état du sud, quelques cas dans le Maasachusetts et en Californie du sud. Il est difficile de préciser le point de départ de cette épidémie, mais rapidement elle fut attribuée à la consommation d'une sorte de breuvage alcoolique appelé vulgairement « Jake », autorisé par

« la prohibition » et vendu dans de nombreux débits sous le nom de « Fluid extrait of jamaica ginger ».

Les cas furent très nombreux ; 4.837 à la fin de l'été 1930. La direction des services de la prohibition estime à 20.000 la totalité des cas et à 60 millions de dollars le dommage que leur a causé cette formidable épidémie. Notons qu'il a été signalé une dizaine de cas mortels.

Historique

Le Jake fut introduit en 1863 en Amérique.

En 1898, Woods, Thompson signalent des cas d'intoxication et un cas d'atrophie optique attribuée à l'alcool.

Georges Baker a discuté en 1768 le rôle du « ginger beer » dans les troubles qu'il nomma « Devonschire colie » caractérisés par les coliques intestinales et les paralysies, particulièrement des extrémités supérieures. En fait, il attribua ces phénomènes au plomb.

1900. Reynold décrit les paralysies qu'il attribue à l'alcool.

Tous ces faits sont nettement à séparer des paralysies de 1930 qui sont survenues dans des conditions bien particulières.

Les premiers cas furent publiés par Bennet, puis Hanis ; Smith et ses collaborateurs fixèrent l'étiologie.

Etiologie

Le « ginger beer »

Le Jake est un liquide brunâtre, brun foncé fluide d'odeur aromatique et de goût piquant. Vendu habi-

tuellement en bouteille de deux onces portant l'étiquette : « Extrait fluide de gingembre, pourcentage en alcool 70 %. »

Valaer a attiré l'attention sur le fait que le véritable extrait fluide de gingembre ne pouvait être assimilé à un breuvage alcoolique étant beaucoup trop piquant et contenant beaucoup trop d'oléo-résine de gingembre. Il a montré que, pendant longtemps, le produit avait été falsifié par différents produits comme de l'huile de castor, des mélasses, des huiles minérales, substituées à la véritable huile de gingembre.

Une ou deux bouteilles suffisent à des buveurs entraînés pour obtenir l'ivresse.

Encore que consommé avant la prohibition, les nouveaux symptômes paralytiques survinrent chez des gens qui jusqu'ici n'avaient eu aucun trouble. On pensa donc qu'un élément nouveau intervenait, qu'un produit toxique avait été introduit dans les préparations.

Smith et ses collaborateurs montrèrent que le « Jake » contenait du tri-ortho-phosphate crésyle, 2 % environ. Smith donne la composition du « Jake » :

Extrait fluide de ginger U. S. P. : 30 cm³.

Oléorésine de gingembre : 10 cm³.

Huile de castor : 16 cm³.

Tri-ortho-phosphate crésyle : 24 cm³.

Eau : 50 cm³.

Alcool : 770 cm³.

Tableau clinique

Le tableau clinique en a été dressé par les auteurs Américains. Kidd et Lalney-Worthey après l'étude de nombreux cas en donnent la description suivante :

Après une période variable de deux semaines environ depuis le début de l'intoxication, le malade perçoit une sensation d'engourdissement et de fourmillement à type de crampe dans les muscles du mollet. Cette sensation persiste un ou deux jours, après lequel le malade accuse une faiblesse des jambes qui se transforme rapidement en paralysie avec pied tombant, incapacité à la marche et à la station debout.

Dans les cas les plus bénins, il ne s'extériorise pas d'autres symptômes. Mais, dans un plus grand nombre de cas, une semaine après l'installation de la paralysie des jambes, apparaît une maladresse des extrémités supérieures, remarquée d'abord à cause de la difficulté d'exécution des mouvements de précision, comme de boutonner la chemise, allumer des allumettes et porter des objets pesants..

Dans presque tous les cas, le caractère frappants a été l'absence de douleur. Les fourmillements et les crampes du début durant un jour ou deux et n'étant jamais très intenses, il en est de même de la douleur des membres supérieurs.

Un fait n'a pas été mis assez en évidence, c'est que la gravité de la paralysie varie en raison directe de la quantité de ginger falsifié ingérée.

Examen physique.

A l'examen, le signe principal était la paralysie des extrémités aux membres inférieurs. Tous les malades présentaient le pied tombant caractéristique d'une lésion du nerf tibial antérieur.

Dans les cas où la marche était possible on notait du steppage.

Le degré de la paralysie varie depuis une légère faiblesse musculaire des muscles du groupe tibial antérieur avec un pied tombant à peine perceptible à la paralysie complète des muscles des pieds et des jambes et dans les cas très graves, paralysie des muscles des cuisses.

La paralysie était bilatérale et symétrique.

Dans beaucoup de cas on observe de légers troubles dystrophiques, cyanose, hyperidrose, refroidissement des régions atteintes ou une peau luisante et lustrée.

Les troubles de la *sensibilité* cutanée n'ont jamais été remarqués. La sensibilité à la douleur à la température était habituellement intacte, et le sens tactile et vibratoire n'était que légèrement troublé.

Les *reflexes* achilléens étaient abolis chez tous les malades, les autres réflexes étaient inconstants. Dans la plupart des cas relativement bénins, les réflexes rotuliens étaient exagérés, mais ensuite devenaient normaux ou diminués.

Dans les cas plus graves, les réflexes rotuliens étaient diminués ou abolis.

Le cutanée plantaire était toujours en flexion.

L'étude de l'ensemble des cas montre presque toujours l'atteinte du membre supérieur. Pour le bras, le degré de la paralysie varie, depuis une très légère faiblesse des muscles intrinsèques de la main, à une paralysie presque complète de tous les muscles de la main et de l'avant-bras.

Dans quelques cas les plus graves, le réflexe radial était aboli, mais dans la plupart des exemples les réflexes étaient normaux.

Les nerfs craniens étaient habituellement normaux.

Pas d'incontinence d'urine et des matières fécales, rien d'autre n'était anormal dans l'organisme.

Laboratoire.

L'examen du sang et des urines ne montra aucune anomalie.

L'examen du liquide cephalo-rachidien montra onze éléments par millimètre cube et une légère augmentation de l'albumine dans un cas ; mais en général, il était normal.

Evolution.

Il existe un état pré-paralytique de trois jours à un mois, en moyenne de deux semaines.

Suivant la paralysie des jambes, l'atteinte des membres supérieurs est mise en évidence au bout d'une semaine.

Très rapidement, le mal atteint son maximum et après quelques jours, il n'y a pas d'augmentation des symptômes. Les signes restent stationnaires et après deux ou trois semaines tous les symptômes sensoriels disparaissent et le malade est laissé avec une paraplegie bilatérale ou une quadréplegie.

Souvent il semble y avoir une amélioration dans les quelques premières semaines, mais ce fait est probablement dû à ce que le malade s'habitue à l'usage de ses membres malades.

Dans un grand nombre de cas, on note une atrophie musculaire, des interosseux des mains et le groupe musculaire du tibial antérieur. Dans quelques observations on a noté des phénomènes de contracture.

Après un temps assez long, habituellement six mois ou plus, il y a un mieux définitif dans l'usage des membres. Certains ont signalé une amélioration dans les mouvements d'extension des chevilles après un intervalle de six à huit mois. L'amélioration se fait dans un ordre inverse de celui de l'installation.

Les auteurs citent une observation qui illustre bien la description et de plus, montre un cas mortel dont l'évolution peut être directement attribué au poison.

Observation.

C'est un cas mortel rapporté par Vanderahe.

Il s'agit d'une femme de 59 ans, admise à l'hôpital en mars 1930. Elle déclare qu'en mai 1929, son épiciier lui a conseillé de prendre de l'extrait de gingembre pour des troubles gastriques et que, depuis ce temps, elle prenait une bouteille par jour sauf le samedi et le dimanche où elle en prenait deux ou trois.

Le 15 mars 1930, elle éprouve de la faiblesse dans les jambes et quelques douleurs à type de crampe dans les mollets. Cela devient de plus en plus intense et le 27 mars se plaignant de ne plus pouvoir marcher et de difficulté à se servir de ses mains, elle entre à l'hôpital.

Examen :

Malade ématiée, mais très présente au point de vue mental.

LCR. Quelques hématies, deux cellules, réaction de l'os colloïdal négative. B W. négatif.

Elle pouvait parler, mais se fatiguait rapidement. Les aliments solides étaient difficiles à avaler, elle tirait la langue lentement mais dans son axe.

Paralysie des pieds et des mains.

Pieds et mains tombants des deux côtés, avec une faiblesse plus marquée dans les pieds.

Les réflexes du biceps, du triceps, du supinateur achilléens et rotaliens, abdominaux existaient, rien d'anormal au point de vue réflexe.

A cause de la faiblesse dans les mains et les pieds, les tests de coordination n'ont pu être exactement exécutés.

Il y avait simplement une légère diminution de la sen-

sibilité à la douleur et au tact. Les mains et les pieds étaient baignés d'une abondante transpiration.

L'état de la malade empira graduellement. Elle présentait de l'incontinence d'urine suivi les jours suivants d'incontinence des matières fécales. Elle perdit peu à peu la parole et la possibilité d'avaler les aliments solides, et plus tard à avaler les liquides. La respiration devint difficile et elle est morte le 3 mai de paralysie respiratoire.

L'examen histologique des nerfs montra des lésions caractéristiques des nerfs périphériques, des lésions des cornes antérieures; il montra également dans le noyau moteur dorsal du vague et dans le noyau ambigu, des troubles cellulaires semblables à ceux décrits par d'autres auteurs dans les cellules des cornes antérieures.

Cette observation est particulièrement intéressante, car les cas mortels sont rares et dans ces cas, il est souvent bien difficile de faire la part du toxique ou d'une complication.

Ici, il n'y eut pas de complication, la mort semble bien due à l'atteinte des centres respiratoires par le toxique, notons que la dose ingérée et accumulée devait être considérable puisque la malade absorbait une bouteille par jour et plus, depuis le mois de mai 1929 et que les troubles débutèrent en mars 1930.

Tel est l'aspect clinique des « ginger paralysis » qui ont servi de base aux recherches hollandaises sur les polynévrites apioliques.

La ressemblance clinique apparaît en effet frappante.

La période de latence avant le début des troubles existe dans les deux cas.

Même mode de début par quelques légers troubles sensitifs et surtout parétiques, atteinte des membres inférieurs et puis des mains.

Mêmes résultats de l'examen à la période d'état avec paralysie presque purement motrice des extrémités or-teils, territoire du tibial antérieur au membre inférieur, interosseux, petits muscles de la main au membre supérieur.

Evolution enfin identique avec une longue période stationnaire ou de légers troubles trophiques ont pu être notés, période de restitution également très longue (6 à 8 mois donnent les Américains) pour avoir une amélioration appréciable ; après 8 mois, les troubles n'avaient pas encore totalement disparu, dit Van Itallie à propos d'une polynévrite apiolique.

Les recherches étiologiques devaient confirmer cette hypothèse et les travaux expérimentaux achever la synthèse.

L'examen des « ginger paralysis » permet ainsi d'étudier sur une plus grande échelle les polynévrites au tri-ortho-phosphate crésyle. Elle explique et précise des éléments qui n'avaient peut être pas été facilement étudiés au cours des polynévrites à l'apiol falsifié.

Elle précise entre autre le pronostic de ces polynévrites, montrant que dans l'ensemble ce pronostic est favorable. La guérison est longue mais complète. Elle montre cependant la possibilité d'une évolution mortelle du fait même du toxique par extension des paralysies aux nerfs cardio-respiratoires, en fonction de la dose de toxique ingérée et probablement de la sensibilité du malade.

C) LES PARALYSIES AU PHOSPHATE DE CRÉOSOTE

Historique

Le phosphate de créosote a été découvert en 1894, par Brissonnet. Edmond Chaumier de Tours, semble avoir été le premier à observer les paralysies. Il s'exprime ainsi : « M. Brissonnet, professeur suppléant à l'école de médecine de Tours, qui a découvert le phosphate de créosote, m'a remis des échantillons de ce produit le 4 avril 1898, et le 14 mai, moins d'un mois et demi plus tard, je lui écrivais que ce médicament donnait de la paralysie ». Mais, il ne publia ses observations qu'en 1905.

Les premiers travaux sur ce sujet remontent à 1889 (thèse de Lorot) dans le service de Tison.

En 1903 Lœwenfeld observe trois cas de paralysies périphériques chez des phthisiques peu avancés qui avaient reçu chacun quinze ou seize injections sous-cutanées de phosote.

En 1905, Chaumier (de Tours) publie sept observations de polynévrites chez des tuberculeux discrets, traités par le même médicament.

En 1906, Wertheim Salomonsen rapporte un cas de paralysie polynévritique survenue à la suite d'un traitement par l'huile phospho-créosotée chez un tuberculeux qui n'était par ailleurs, ni chylique, ni syphilitique et qui n'avait à aucun moment fait usage d'arsenic. La même année, Huet signale une petite épidémie de polynévrites chez des malades traités par le phosote (phosphate de créosote).

En 1908, Sanz signale une vingtaine de cas.

En 1914, Bertolani publie une observation détaillée d'un malade peut-être pré-tuberculeux, qui n'était pas alcoolique et n'avait jamais absorbé de préparation arsénicale. En quinze jours, cet homme ingéra 40 capsules de phosphate de créosote de 1 gr. chacune et dix jours après la suspension du traitement apparurent les premiers signes d'une polynévrite sensitivo-motrice sévère qui intéressa les quatre membres et mit quatorze mois à rétrocéder.

En 1927, Barré signale trois cas et en 1928 Rocger et P. Simon (de Marseille) publient sept cas de polynévrite phosphato-créosotée.

Enfin, en 1933, Henri Roger et Recordier donnent une étude d'ensemble de ces polynévrites phospho-créosotées.

Clinique

Dans leur étude, Henri Roger et Recordier donnent la description suivante :

Nous retrouvons dans tous les cas de polynévrite le même facteur causal : le phosphate de créosote. Dans presque tous, le médicament a été introduit par voie hypodermique. Mais l'administration par voie buccale peut être novice. (Observation de Bertolani. Observation 5.)

Il n'est pas besoin de doses considérables pour déterminer l'intoxication : quinze ou seize injections suffisent.

La prédilection est nette pour le sexe féminin ; six fois sur neuf cas, personnels ou confiés à nous.

La presque totalité des polynévrites sont survenues

chez des tuberculeux, mais la phase de la maladie paraît être un élément secondaire. Souvent la bacilliose est discrète. Parfois, elle est discutable (premier cas de Barré). Elle manque dans certains cas, dans l'observation IV par exemple, qui est celle d'un bronchitique banal. Huet a d'ailleurs observé des polynévrites phosphocréosotiques au cours d'affections gastriques ou cutanées.

Il s'écoule toujours un délai d'un mois et demi à deux mois entre le début du traitement et l'apparition des troubles nerveux, parfois davantage (trois mois, observation IV).

Etude clinique.

Presque toutes les observations se ressemblent de façon frappante : les troubles y sont à prédominance nettement motrice. Le début se fait par des phénomènes sensitifs, mais qui restent beaucoup moins intenses que dans bien des polynévrites et qui régressent rapidement : fourmillements dans les pieds, crampes dans les mollets, parfois cryesthésies, exceptionnellement douleur fulgurante à la face plantaire du pied et des orteils et dans les mollets, précédents de quelques jours, parfois de quelques heures, l'installation des paralysies (jambe lourde, marche difficile avec steppage). Une semaine environ après, les membres inférieurs, les membres supérieurs sont atteints : ce délai est assez souvent dépassé (par exemple un mois dans une observation). Paresthésie, gêne dans les mouvements délicats de la main et dans l'écartement des doigts, sont signes beaucoup plus fréquents que le léger tremblement des mains avec transpiration localisée, donnés comme caractéristiques par Lorot, et qui étaient très nets chez le premier malade de Barré.

C'est généralement deux semaines après le début que les troubles sont à leur maximum.

Aux membres inférieurs, tandis que la force muscu-

laire de la main, du membre est à peu près intacte, les pieds sont incapables du moindre mouvement ou seulement d'une ébauche de flexion, et les orteils sont immobiles. La station debout est difficile ou même impossible. Fait particulier qui se retrouve constamment, tandis que les reflexes achilléens sont abolis, les reflexes rotuliens sont conservés, parfois diminués, assez souvent au contraire vifs ; le réflexe péronéo-fémoral est conservé (Barré). Dans les observations où ils ont été recherchés, les réflexes musculaires du pédieux et les interoneux sont signalés comme abolis. La sensibilité est généralement peu atteinte à ce moment. La sensibilité superficielle est intacte ou presque. Il n'y a plus habituellement de douleurs spontanées. La pression des masses musculaires et des nerfs est sensible plutôt que vivement douloureuse. Dans certaines observations, cependant, les troubles sensitifs peuvent revêtir une certaine intensité (forme tabéto-névritique dans une observation).

Aux membres supérieurs, l'atteinte est moins forte. La force de serrement de la main est diminuée. La parésie prédomine plus sur les doigts que sur le poignet. L'opposition du pouce est surtout gênée. L'atrophie musculaire (thenar-hypothenar, espaces interosseux, surtout le premier) n'est pas très marquée. Les phénomènes sensitifs sont encore moins marqués qu'aux membres inférieurs, mais il existe souvent une douleur à la pression du premier espace interosseux.

Il n'y a aucun trouble sphinctérien. Les nerfs de la face sont intacts, mais le nerf vestibulaire paraît spécialement sensible à l'intoxication phosphocréosotée, vertiges dans la première observation de Barré, nystagmus dans l'observation IV de Roger.

L'intelligence est indemne, L'état général est bon ; il n'y a pas de fièvre.

Tous les examens de liquide céphalo-rachidien qui ont pu être pratiqués, ont été normaux.

L'examen électrique montre de l'hypoexcitabilité avec lenteur de la secousse dans les territoires légèrement touchés et R. D. dans les muscles extérieurs et fléchisseurs des pieds qui sont les plus atteints.

En résumé, la polynévrite phosphocréosotique est une polynévrite chéropodale avec prédominance habituellement nette des troubles moteurs, qui, parfois sont seuls en cause.

Les troubles, une fois installés, sont de très longue durée, l'amélioration est très lente ; les forces reviennent par degrés insensibles et finalement, au bout de 18 mois, 2 ans au plus, la guérison est définitive.

La pathogénie de ces polynévrites est restée longtemps obscure. Divers hypothèses furent successivement envisagées.

Certains auteurs ont rejetés les troubles sur l'arsenic ou tout au moins ont soutenu que l'association arsenic-phosphate de créosote était nécessaire (Tison, Bernheim, Maréchal).

D'autres ont incriminé le phosphore (Chaumiers).

Enfin, le rôle de la tuberculose a été également soutenu.

Henri Roger et Siméon, dans leur étude de 1928 à propos de quelques observations personnelles, concluent : « Pour nous, qui nous basons sur l'appui solide de la clinique, le doute n'est pas permis, c'est le phosphate de créosote qui est tonique, c'est lui qui détermine les accidents polynévritiques ». Ils ne nient pas du reste un certain rôle à l'imprégnation toxinique tuberculeuse, et constatent que « si l'on scrute attentivement l'étiologie de beaucoup de polynévrites,

en apparence purement infectieuses ou purement toxiques, il n'est pas rare de découvrir l'intervention non pas d'un seul, mais de plusieurs facteurs étiologiques. Les polynévrites ne se caractérisent pas seulement par leur poly-localisation, mais très souvent par leur poly-étiologie ».

En fait, l'explication de ces polynévrites devait être donnée plus tard.

Il n'est pas besoin d'insister sur la ressemblance clinique avec les paralysies du « ginger beer » et de l'apiol précédemment étudié :

Cette analogie faisait rapprocher ces trois formes à Ter Braak. Les études chimiques du phosphate de créosote devaient lui donner raison, en montrant la présence de 10 à 15 % de tri-ortho-phosphate crésyle dans les préparations, taux qui peut être certainement dépassé dans certaines fabrications défectueuses. Il les décrit dans son étude sur les polynévrites du tri-ortho-phosphate crésyle avec Carillo, en 1932 (*Semaine médicale*) et H. Roger et Recordier reprennent leur théorie dans leur étude de 1933 (*Gazette des Hôpitaux*) et de 1935 (*Annales de Médecine*).

CHAPITRE IV

ANATOMIE PATHOLOGIQUE. — TRAVAUX EXPÉRIMENTAUX. — PROPRIÉTÉS DU TRI-ORTHOPHOSPHATE CRÉSYLE. — PATHOGÉNIE.

A) ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Nous allons étudier maintenant les éléments anatomo-pathologiques humains et expérimentaux.

Nous considérerons d'abord l'anatomie pathologique du cas anatomo-clinique rapporté par Alajouanine, Hornet, Siguier, Mlle Eyraud qui reste jusqu'ici l'unique élément de cette étude, puis l'anatomie pathologique des « ginger paralynés » et des cas expérimentaux.

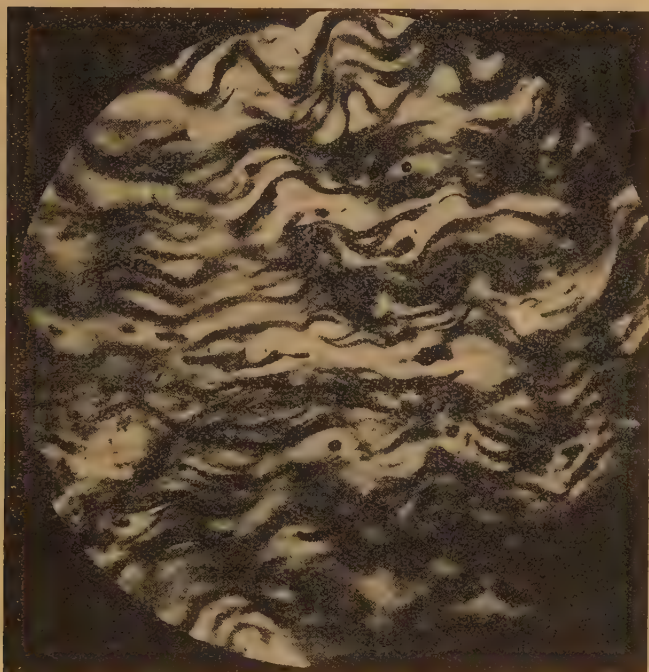
Au sujet des travaux expérimentaux, nous envisageons, d'une part, l'expérimentation avec l'apiol falsifié, d'autre part, avec le tri-ortho-phosphate crésyle.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE DES POLYNÉVRITES APIOLIQUES

Cas anatomo-clinique. (Alajouanine, Hornet, Siguier, Mlle Eyraud).

De l'examen anatomo-pathologique du système nerveux, M. Hornet nous a donné le compte rendu suivant :

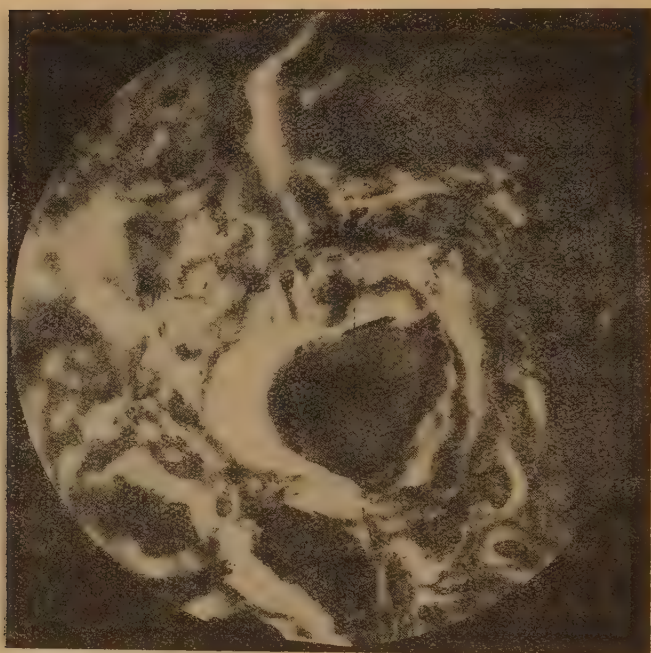
L'aspect macroscopique du cerveau, de la moelle et ses racines n'offre rien de particulier. Nous n'avons pu prélever les nerfs périphériques ; notre étude porte néanmoins sur la portion initiale, juxta-ganglionnaire de ces nerfs, les ganglions rachidiens, les racines, la queue de cheval, la moelle et le cerveau.



Disons que l'examen du névraxe donne des résultats négatifs. Des coupes du cerveau, du tronc cérébral, de la moelle ne montrent pas des modifications notables, les méninges sont aussi normales. Les racines, les ganglions et les nerfs mixtes à tous les niveaux ont par contre des lésions.

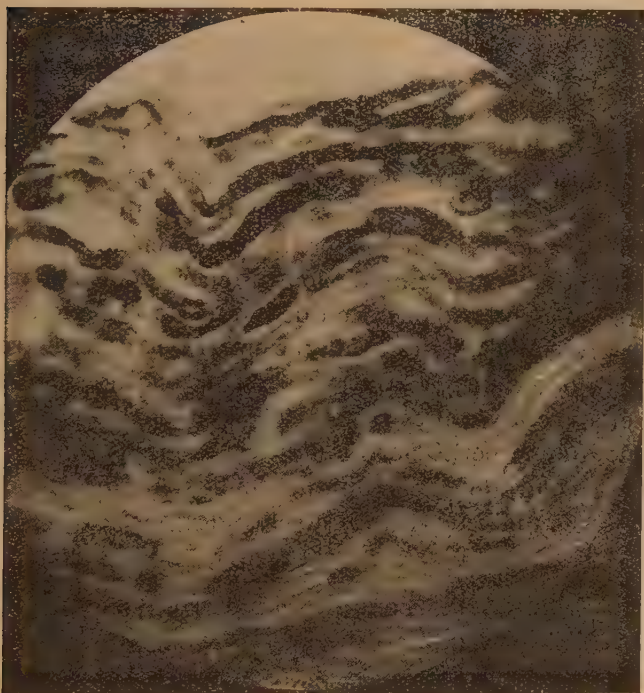
Les racines et les nerfs dans les préparations traitées avec la méthode de Nissl, ne présentent pas de modifications inflammatoires, mais les cellules de Schwann sont légèrement multipliées.

Les colorations spécifiques de la myéline (Spielmayer, Kultschitzky-Pal) laissent voir des lésions disséminées



des tubes nerveux. Il s'agit de gonflements d'irrégularités de calibre mais aussi d'altérations plus graves comme des fragmentations en boules avec présence de rares myélophages. Le plus souvent, la préparation apparaît clairsemée de ces petites lésions, mais, parfois, on voit des zones claires correspondant à quatre ou cinq fibres démyélinisées à la même hauteur.

L'aspect des neuro-fébrilles (imprégnation argentique de Bielschowsky) est superposable aux altérations myéliniques. Les fibres apparaissent irréguliers, des fragments épaissis suivant d'autres plus fins, enfin il y a des fragmentations de l'axone. Leur affinité pour l'argent est diminuée, les fibres malades sont plus frêles.



Les ganglions rachidiens ne sont pas indemnes. Nombre de cellules nerveuses sont en état de chromatolyse et leur noyau est repoussé à la périphérie. On en voit d'autres avec des altérations plus avancées se présentant comme des ombres cellulaires. Les cellules satellites de la capsule sont plus nombreuses qu'à l'état normal. Elles

sont disposées en quatre rangs et leur volume est devenu plus grand. On rencontre fréquemment des mastzellen parmi les cellules de Schwann dans les faisceaux de fibres survenues des ganglions et il n'est pas rare de voir deux ou trois mastzellen dans la capsule proliférée des cellules nerveuses ganglionnaires.

Les préparations de ganglions traitées selon la méthode de Bielchowsky mettent en évidence des modifications des fibres nerveuses analogues à celles des nerfs. On est également frappé par les altérations de l'axone des cellules nerveuses. A l'intérieur de la capsule, cette fibre nerveuse devient parfois deux fois plus épaisse qu'à son état normal. Quant à son aspect, il est aussi modifié, car il a des contours irréguliers et son argentophilie est diminuée. Sur la même coupe, on peut remonter à divers endroits des fragments d'axones hypertrophiés et irréguliers situés en dedans et en dehors de la capsule des cellules sensitives, ce qui indique un trajet devenu très sinueux de la fibre nerveuse : certaines cellules nerveuses altérées sont réduites à une petite masse opaque qui n'occupe qu'une petite partie de la capsule.

Les colorations myéliniques montrent des modifications des fibres analogues à celles des nerfs.

La synthèse de l'examen anatomique de notre cas peut être présentée de la façon suivante : Il y a une intégrité du système nerveux central, mais le système nerveux périphérique est touché de façon diffuse. Les lésions se trouvent dans les racines nerveuses, les nerfs mixtes et les ganglions rachidiens. Elles portent à la fois sur la gaine myélinique et sur la fibre nerveuse. Les cellules de Schwann sont légèrement proliférées. Les tubes myéliniques ont des altérations parallèles.

Dans le ganglion, on trouve des cellules en état d'altération de type secondaire et aussi des lésions plus profondes relevant d'une atteinte primitive. La partie intra et extra-cellulaire de l'axone est souvent modifiée. La capsule de la cellule est épaisse par la prolifération de ses éléments. A côté de ces altérations dégénératives, on est frappé par l'absence de toute altération vasculaire et de signes d'inflammation.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE HUMAINE AU COURS DES PARALYSIES AU « GINGER BEER »

Les cas mortels sont peu nombreux, une dizaine environ. Nous donnons le résumé du compte rendu de l'examen de trois cas par Goodale et Hunephreys. Ces malades présentaient, du reste, des lésions associées, cirrhose, abcès du rein, néphrite chronique qui ont dû jouer un rôle important dans l'évolution mortelle de la maladie.

L'étude a porté sur les nerfs des territoires paralysés, les cellules des cornes antérieures et la moelle épinière.

A l'hématosyline-éosine. — L'étude des organes a confirmé le diagnostic anatomique dans tous les cas.

Des coupes de la moelle épinière ont montré dans les cellules des cornes antérieurs une migration du noyau à la périphérie, absence de nucléole dans beaucoup de cas et formations de fines granulations dans le cytoplasme.

Les coupes de la queue de cheval furent négatives.

Le périnérium des nerfs était normal.

Méthode Le Spielnayer pour les gaines Le Styéline.

Les nerfs périphériques ont montré des foyers de dégénérescence, de degré variable et irrégulièrement disposés dans le nerf.

Les foyers de dégénérescence eux-mêmes étaient caractérisés par un épaississement des couches et par la formation à l'intérieur de ces couches de corpuscules colorés en bleu foncé, fragments irréguliers de substance myélinique. Certains foyers avaient apparemment atteint un plus fort degré de dégénérescence, comme le montrait l'extension qu'avait prise la myéline.

Les racines antérieures de la région lombaire de l'un des deux tronçons n'ont pas montré de dégénérescence des couches de myéline.

On ne trouva pas d'hyperplasie caractérisée des cellules de la gaine de Schwan dans aucun des nerfs.

La méthode de Bielschowsky pour le cylindraxe.

Tous les nerfs périphériques atteints montraient des élargissements légers, fusiformes des cylindraxes, autant en dedans qu'en dehors des foyers de dégénérescence myélinique. Dans les foyers de dégénérescence on a pas pu toujours suivre les cylindraxes d'un bout à l'autre, où à cause d'un affaissement dans le plan horizontal ou d'une dégénérescence complète.

Soudan III. — Les gaines de myéline dans leur acheminement vers la dégénérescence atteignent le degré de gaines neutres. Un petit nombre seulement de globules oranges de graisses neutres furent trouvés dans les foyers de dégénérescence des nerfs périphériques. Ceci prouve qu'une petite quantité seulement de myéline avait atteint ce degré au moment de l'autopsie.

Plusieurs coupes de trois racines spéciales prises dans la région lombaire montrèrent la présence de fines granulations brun rouges au centre et à la périphérie du

cytoplasme de presque toutes les cellules des cornes antérieures. Dans certaines cellules les noyaux étaient près de la périphérie et il n'y avait pas de nucléole comme on l'avait déjà noté à la coloration de l'hématoxyline éosine. Un très petit nombre des cellules des arnes postérieurs ont montré des troubles semblables.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE EXPÉRIMENTALE

Ter Braak a bien étudié l'anatomie pathologique des poules intoxiquées expérimentalement à l'apiol falsifié. Nous résumons le compte rendu de l'examen histologique :

Moelle. — On note des altérations des cellules des arnes antérieures, présentant différentes phases. Dans certains cas, il y a dissolution complète de la substance du noyau. A côté de ces altérations, on a pu noter une rétraction simple des cellules (Spielmayer), lesquelles se présentent avec des granulations de Nissl mal différenciées, agglutinées en grumeau laissant peu d'espace clair : elles n'atteignent pas toutes les cellules des cornes antérieures, mais s'observent d'une façon disséminée.

Le nerf sciatique (coupe longitudinale) technique de Weigert-Pal).

La distribution des fibres altérées se dispose en franges et n'atteignent jamais massivement le nerf. On voit dans l'épaisseur des bandelettes de 5 ou 6 fibres relativement pâles et très minces alternant avec des zones saines. Si la distribution dans un même nerf est irrégulière, la disposition des altérations l'est également dans une même fibre ; ou il y a des segments normaux et des segments altérés.

Les altérations de la fibre nerveuse résident surtout

dans la gaine myélinique qui présente des aspects variés : par exemple il existe un type de fibre qui présente une gaine de myéline si mince et d'aspect granuleux, qu'on pourrait la confondre avec une fibre de Remark, mais si l'on suit toute la fibre on la voit grossir et prendre l'aspect normal. La gaine manque dans certain passage, et le cylindraxe n'est couvert que d'une très mince enveloppe granuleuse, ou complètement dénudée. Quand il y a des altérations très marquées de la spongieuse, il y a aussi des modifications globales de la fibre ou un commencement d'atrophie, ou une segmentation en chapelet contrastant franchement avec les fibres voisines complètement saines.

On observe également des fibres avec des néoformations myéliniques (segments courts spongieuse mince, coloration interne). Des fibres en voie de restauration coexistent à côté des fibres dégénérées, et l'on peut rencontrer des deux processus de dégénérescence et de restauration sur la même fibre.

Dans un cas a été rencontré une altération du type vallérien. Ces altérations étaient peu nombreuses et surtout à la périphérie du sciatique. Ces faits coïncidaient avec les altérations les plus graves au point de vue clinique et fut trouvé chez l'animal le plus gravement atteint.

La gaine de Schwan (méthode de Nissl).

Prolifération des noyaux, qui s'étend en foyer. (Il est possible que ce soit au niveau où la myéline est en voie de résorption). Dans ces nids de cellules de Schwan, on voit des noyaux petits ovoides avec abondance de chromatine ; les uns à côté des autres, laissant voir clairement les phénomènes de division nucléaire.

Le Cylindraxe (méthode de Cajal) conserve dans la majorité des cas sa continuité encore qu'il offre des altérations structurales. Dans quelques régions surtout

dans les zones où la myéline manque, une tuméfaction diffuse lui donne un aspect fusiforme et en plusieurs points on observe de véritables grosseurs en forme de nœuds. Il se peut que le cylindraxe soit quelquefois sectionné, ceci ne peut être affirmé histologiquement.

Les altérations sont segmentaires, sur un même cylindraxe on peut voir plusieurs types de lésions : fuseau, nœud, amenuisement brusque, qui peut être va jusqu'à l'interruption.

Muscle. (Péronier latéral, coupe transversale, partie moyenne).

Diminution du volume des fibres musculaires réduites au 1/20^e de sa taille normale. Cette réduction s'accompagne d'une prolifération du tissu interstitiel.

Signalons enfin que le foie des animaux sacrifiés présentait des altérations type dégénérescence graisseuse. Le tractus génital montrait des lésions d'atrophie de la paroi musculaire de la trompe avec élargissement de la lumière de l'organe.

Dans leur commentaire anatomo-pathologique, Ter Braak et Carillo caractérisent ainsi les lésions du nerf sciatique :

1° Une atteinte partielle des fibres et d'une manière disséminée ;

2° La fibre présente des altérations du type dégénératif, de la myéline et du cylindraxe, accompagné de prolifération des noyaux de la gaine de Schwann.

3° A côté des phénomènes dégénératifs existent des phénomènes de régénération au niveau de la myéline ;

4° Il existe un grand polymorphisme lésionnel du à ce que les altérations n'atteignent pas la fibre dans toute son étendue mais dans divers segments ;

5° On peut observer secondairement quelques fibres avec dégénérescence type vallérienne.

6° Il n'existe aucune lésion de l'enveloppe du nerf ni des vaisseaux, ni d'infiltration.

Ils concluent que ce tableau diffère du tableau classique de la dégénérescence vallérienne des sections nerveuses, qu'il se rapproche beaucoup plus des lésions de « névrite segmentaire périaxile » décrites par Gombault.

Ils observent que différentes étapes existent dans les altérations, d'abord simple altération de la spongieuse puis dissolution granuleuse de la spongieuse avec prolifération des noyaux de Chwan ; une étape de plus et la fibre se présente amincie ou avec des contours irréguliers, on passe enfin à l'état atrophique dans lequel le cylindraxe est dénudé.

Ils admettent deux possibilités dans l'évolution :

1° Soit la régénération avec restitution *ad intergrum* ;

2° Soit la section spontanée et la dégénérescence type vallérienne et secondairement atteinte des cellules des cornes antérieures. Ces lésions des cornes antérieures sont moins importantes, inconstantes et seraient de type réactionnel, elles correspondent au cas où il existe en même temps la névrite pariaxile et la dégénérescence vallérienne.

Les auteurs terminent leur commentaire en remarquant que les résultats anatomiques des américains dans l'intoxication au ginger-beer et au cours de l'expérimentation concordent entre eux de même qu'avec leur résultat personnel.

B) TRAVAUX EXPÉRIMENTAUX

Les premières expériences ont été faites *en Amérique* par de nombreux auteurs entre autre Smith et Lillie, Smith et Bowden, Turley et Schœmoker, Kidd et Lalney-Worthey. Ils ont utilisé le tri-ortho-phosphate crésyle, ou l'extrait de gingembre falsifié.

En Hollande, Van Holliia, Van Esvelde, puis Ter Braak ont étudié l'apiol falsifié.

En France, Camus a repris le tri-ortho-phosphate crésyle.

Les animaux utilisés furent la poule, le cobaye, le lapin, le chat ; plus rarement le singe.

Voici les résultats des expériences de *Kidd et Lalney-Worthey* sur des chats intoxiqués avec du tri-ortho-phosphate crésyle. Ils opérèrent sur quatorze chats.

Parmi tous les animaux injectés la paralysie s'est développée et trois types de réactions furent obtenus :

1° Avec *une dose forte* 0 cm³ 20 de tri-ortho-phosphate crésyl, par kilogramme, en injection, l'animal reste bien pendant 12 à 14 jours. Après cet intervalle le chat fut atteint d'une paralysie flasque rapidement ascendante comparable à la paralysie flasque ascendante de Landry. Elle commençait dans la queue et les membres postérieurs pour rapidement s'étendre aux muscles des membres antérieurs et au tronc. Finalement, l'animal meurt de paralysie respiratoire bulbaire 36 ou 72 heures après l'installation du syndrome.

2° Avec des doses plus faibles, soit en une fois ou en plusieurs fois, la paralysie survient après un plus long

intervalle. La queue est d'abord seule atteinte, puis une ataxie légère des membres postérieurs. Les derniers deviennent de plus en plus faible et ataxique et en 6 ou 14 jours les membres antérieurs sont atteints d'un certain degré d'ataxie. Finalement après trois à cinq semaines, les animaux mouraient, soit d'une paralysie respiratoire lentement progressive ou de cachexie.

Ces observations de doses répétées montrent l'accumulation nette du tri-ortho-phosphate crésyl.

3° Chez un animal qui a reçu une dose de 0 cm³ 1 par kilogramme, injecté en 4 doses égales à des intervalles de 10 jours, il se développa une ataxie typique des membres postérieurs 5 jours après la dernière injection. La paralysie a duré deux semaines et elle regressa en trois semaines.

C'est le seul chat qui ne mourut pas.

Ter Braak et Carillo ont étudié très soigneusement l'évolution des paralysies chez la poule. Nous résumons leur étude :

Ils ont pris des poules de même race et de même poids et ont administré entre 12 et 20 gouttes d'apiol fourni par leurs malades.

Dans les 11 à 13 premiers jours, les animaux n'ont rien présenté, au plus quelques-unes ont pondue des œufs de taille bien inférieure à la normale.

Dans les 12 à 15 jours suivants, on peut vérifier d'un jour à l'autre brusquement que l'animal marche d'une façon anormale. Les pattes glissent latéralement pendant la marche. La phase de passage d'une patte sur l'autre se fait d'une façon très rapide et violente, car il est en réalité impossible à ces animaux de se maintenir pendant quelques instants sur une seule patte.

Les mouvements typiques d'écartement des doigts ob-

servé chez les poules pendant la marche sont nettement abolis ou diminués.

Dans les jours suivants, les symptômes augmentent jusqu'à un maximum d'aggravation. Dans les cas les plus légers, les symptômes ne vont pas au-delà des troubles déjà mentionnés.

Dans les cas plus marqués, ils obtiennent une paralysie complète, la marche est impossible, la poule étale toute la patte sur le sol. Quand on la chasse, elle fait des efforts désespérés, mais ne parvient pas à s'envoler et tombe très rapidement.

Dans les cas plus graves, l'animal reste immobile sur le sol.

Les auteurs n'ont pas rencontré de troubles importants dans les mouvements des ailes, ils n'ont pas retrouvé les troubles respiratoires constatés par Smith et Van Esvelde.

Ils divisent l'évolution en trois étapes :

1° une incubation de 11 à 15 jours, muette ;

2° une période d'installation des symptômes paralytiques de 15 jours.

3° une période d'état où l'on voit les symptômes rester stationnaires.

Chez certains animaux qui n'ont pas reçu de nouvelles doses les signes s'atténuent, chez d'autres, ils restent stationnaires et peut-être aurait-on pu observer une légère et lente amélioration par une observation prolongée, mais les animaux ont été sacrifiés avant. Enfin les cas qui s'aggravent prennent l'aspect d'une maladie générale, avec dépression, amaigrissement, anorexie, quelques animaux sont morts à ce stade.

Quelques poules après la première dose d'apiol n'ont pas présenté de symptômes graves, en période d'amélioration, elles ont reçu une nouvelle dose et ont alors pré-

senté un syndrome bien plus grave qu'à la première dose.

Tous les animaux ont été sacrifiés pour des examens anatomiques.

Des résultats à peu près analogues ont été observé par les autres auteurs.

Smith et Van Esveld ont obtenu des paralysies du train postérieur chez le chien après 10 à 15 jours d'incubation, les membres antérieurs ont été pris ensuite et les animaux sont morts de paralysie respiratoire.

Van Esveld a obtenu également chez quatre singes des paralysies du train postérieur puis des membres antérieurs après un délai d'incubation de sept jours. Deux des singes avaient eu, l'un de 1 cm³ de tri-orthophosphate crésyle sous-cutané, l'autre 2 cm³ 5 d'apiol en injection. Ces deux singes moururent 11 à 14 jours après l'injection avec des troubles respiratoires.

Deux autres singes ont été intoxiqués par os. Le premier 2 cm³ 75 d'apiol en un mois, le 21^e jour commence les troubles ; le 31^e jour atteinte des pieds et des mains. Deux semaines après, les troubles ont disparu. Le deuxième est mort après l'ingestion de 2 cm³ 5 de phosphate tri-ortho crésyle en 38 jours.

En France, Tiffeneau dans son rapport déclare que « des expériences faites par M. Camus avec un échantillon de phosphate ortho-crésylique aimablement fourni par la Maison Brocarder-Slheeman (de Schepel, Hollande) ont confirmé les données déjà acquises sur la toxicité du phosphate d'ortho-crésyle ».

Conclusion

Ainsi tous les résultats expérimentaux concordent. Partout l'on retrouve, la période d'incubation, l'atteinte parétique progressive en rapport direct avec la dose de phosphate tri-ortho-crésyle employée quelque soit la forme de présentation, apiol, gingembre, ou tri-ortho crésyle en nature.

Van Itallie a dans deux cas administré 200 mmg. et 500 mmg. d'apiol non falsifié à des poules sans obtenir aucune paralysie.

Autrefois, Jurss aurait obtenu des paralysies chez le cobaye avec la myristicine, et pour cet auteur la dose de myristicine capable de paralyser l'extrémité du cobaye serait de 0 gr. 9 à 1 gr. 76 par kilogramme.

Cependant, tout en ne niant pas le pouvoir toxique de la myristicine sur le système nerveux, il faut reconnaître qu'il est faible à côté de celui du tri-ortho-phosphate crésyle qui a été évalué par Van Itallie à 50 à 100 mmg. par kilogramme d'animaux.

La concordance des résultats des examens anotomopathologiques humains et expérimentaux d'une part, l'analogie du syndrome expérimental et des syndromes cliniques d'autre part, démontrent bien l'influence prépondérante du tri-ortho-phosphate crésyle dans les trois formes de polynévrites, ginger beer, apiol et phosphate de créosote.

Il nous reste à envisager la nature et les propriétés toxiques du tri-ortho-phosphate crésyle, ainsi que les différentes théories pathogéniques qui ont été soulevé à propos de ces polynévrites.

C) LE TRI-ORTHO-PHOSPHATE CRÉSYLE

Voici ce que dit Tiffèneau, sur le tri-ortho-phosphate crésyle dans son rapport sur les apiols falsifiés.

Depuis une vingtaine d'années et surtout depuis la guerre, notamment à partir de 1927, diverses industries principalement celles des vernies ou des laques à base de nitrocellulose, ou encore celle du cuir artificiel, emploient un ester, le phosphate de crésyl qui, introduit en petites quantités dans ces divers produits manufacturés, leur donne une élasticité et une souplesse qui sont recherchées par les acheteurs. Le phosphate de crésyl est ainsi devenu un produit industriel dont le bon marché a tenté les falsificateurs, notamment pour adultérer certaines essences.

Il existe plusieurs phosphates de crésyl comme le crésol, dont les trois isomères, ortho, méta et para se trouvent dans le commerce, tantôt à l'état pur, c'est-à-dire sous chacune des trois formes isomères, tantôt à l'état de mélange appelé crésol brut. Les phosphates de crésyl peuvent eux-mêmes exister soit sous la forme d'un produit brut consistant en un mélange de trois isomères, soit sous la forme de produits techniquement purs parmi lesquels deux surtout sont employés industriellement, le phosphate tri-orthocrésylique et le phosphate tri-paracrésylique.

Ce dernier déjà examiné dès 1897 au point de vue de sa toxicité par Autenrieth (*Zeitsch-phys. Ch.*, t. XXV, 1898, p. 440) est difficilement résorbé par le tube digestif et n'a pratiquement aucune toxicité, par contre le dérivé ortho est d'une toxicité élevée et celle-ci se manifeste notamment par des accidents polynévritiques. Or, c'est précisément ce dérivé ortho ou encore les produits

bruts contenant un mélange de trois phosphates crésyliques qui, depuis 10 ou 20 ans et surtout dans ces dernières années, ont été utilisés pour falsifier certaines essences, notamment l'essence de gingembre destinée à la préparation de l'eau-de-vie de ginger consommée aux Etats-Unis et aussi l'essence de persil destinée à la préparation de l'apiol employé en thérapeutique comme emménagogue.

Le rôle toxique du tri-ortho-phosphate crésyle pour le système nerveux est indiscutablement démontré par les travaux expérimentaux. Cette propriété a même trouvé une application thérapeutique. Il a été utilisé tout au moins dans les laboratoires de physiologie pour pratiquer les « sympathicectomie chimique ». Binet (de Nancy) écrit dans le Bulletin de la Société d'obstétrique et de Gynécologie 1932 : « La solution préconisée à l'origine par Doppler pour la phénolisation des nerfs sympathiques génitaux est une solution d'isophénol à 7 % mais de prix très élevé ; pour ma part, j'ai fait préparer des ampoules de 30 cm³ d'une solution de tri-crésyle à 6 % ».

Nous n'avons pu trouver pour quelle qualité, en dehors de la question commerciale du prix de revient ce corps avait eu la faveur des falsificateurs.

Quoi qu'il en soit, on en a trouvé 2 % dans le « Jake » (Smith, Elvave, Frazier) ; 28 à 50 % dans l'apiol (Van Itallie, Mlle Harsma).

L'examen portait sur divers apiols jaunes ou verts provenant d'une firme allemande et aussi d'un pro-

duit désigné sous le nom de « goutte d'apiol naturel » de provenance non indiquée mais inconnue en France.

Enfin, d'après les travaux de Behal, le phosphate de créosote renferme près de 15 % d'ortho-crésyle. Cette proportion pourrait même s'accroître si les créosotes utilisées pour la préparation du phosphate étaient frauduleusement privées, préalablement de leur Gaïacol.

Ter Braak se demande si le tri-ortho-phosphate crésyle ne pourrait pas se former spontanément sans l'apiol à partir de divers composants des beurres de persil, en dehors de toute falsification. Cette opinion ne semble pas admise par les autres auteurs.

Il soulève également l'hypothèse que, connaissant les propriétés abortives du phosphore (observation de Henschen) on a été tenté d'en ajouter à l'apiol pour renforcer son action.

D) PATHOGÉNIE

Le groupe des polynévrites au tri-ortho-phosphate crésyle est donc bien une réalité clinique expérimentale et anatomique. La pathogénie a été prétexte à nombreuses discussions, longuement développées par Ter Braak et Carillo, parfaitement résumées par Roger et Recordier ; nous les envisageons très rapidement.

On a discuté le *radical toxique*. L'action isolée du radical phosphoré a été d'abord envisagée (Huet) pour être rapidement rejetée.

Smith qui avait d'abord incriminé le radical phénolé, conclut que la combinaison des deux radicaux phospho-créosoté est nécessaire. Le radical créosoté serait le facteur essentiel de la toxicité, le composant phosphoré étant responsable de la fixation du poison sur les nerfs périphériques. Ceci cadre avec les constatations expérimentales démontrant que :

1° La quantité d'ortho-crésol nécessaire pour provoquer l'intoxication est beaucoup plus élevée que celle du phosphate de tri-ortho crésyle (0, 450 mmg. par kil. au lieu de 0,050 à 0,100 par kilog., Smith ;

2° Que l'acétate, le benzoate, le ptolate d'ortho-crésyle sont sans action sur les nerfs périphériques (Smith, Lillie) ;

3° Que les isomères de l'ortho-crésol meta para-crésol ne possèdent pas d'action toxique typique.

4° Que seul parmi les phosphates de ces isomères, le tri-ortho-phosphate crésyle a pouvoir d'accumulation (Smith, Van, Esvelde).

Le *mécanisme de l'action toxique* est plus obscure.

Certains ont envisagé une action indirecte par l'intermédiaire d'altération hépathique (Bertolani), mais si les lésions hépathiques correspondent à quelques cas clinique ou expérimentaux, elles ne sont pas constante. Une seule fois glycosurie passagère et une seule fois urobilinurie. Ter Braak soulève l'hypothèse de lésion ovarienne pour ne pas s'y attarder.

Cet auteur pense plutôt qu'il s'agit d'une action directe sur la fibre nerveuse.

La manière dont se fixe le toxique sur le nerf met aux prises :

a) la théorie *physique*, solubilité du toxique par les lipoïdes ;

b) la théorie *physico-chimique* faisant intervenir les phénomènes d'adsorption ;

c) la théorie *chimique* défendue par Ter Braak avec deux éventualités :

1° ou bien le tri-ortho-phosphate crésyle est dédoublé par des enzymes dans le nerf et le radical créosolé se combine aux lipoïdes (en particulier les lipoïdes phosphorés) ;

2° ou bien il est plus simple de penser que la combinaison se fait directement sans l'intervention des enzymes.

Le siège d'élection de l'atteinte du nerf a également été discuté ; terminaison musculaire, nerf périphérique, corne antérieure ? L'étude anatomique de l'observation d'Alajouanine permet d'apporter quelques précisions dans la discussion.

Les expérimentateurs américains ont accusé l'atteinte simultanée des nerfs périphériques et du névraxe, c'est-à-dire le neurone moteur, les cellules de la corne antérieure.

Les lésions des cellules de la corne antérieure ont été retrouvées aussi par Ter Braak.

Comment interpréter ces lésions ?

Ces lésions, très variables d'ailleurs, puisque dans le cas humain examiné par Horner elles étaient pour ainsi dire inexistantes, présentent le type de l'altéra-

tion secondaire à l'altération du cylindraxe (chromatolyse, périphérisation du noyau). Ce type d'altération s'observe d'ailleurs constamment dans les poly-névrites et les sections des nerfs.

Il reste à discuter si l'atteinte du nerf périphérique qui est seul en cause est globale ou partielle.

A cette question peut répondre l'examen anatomique, si l'on compare toutes les portions, c'est-à-dire la racine, le nerf de Nageotte avec les ganglions rachidiens et la partie périphérique proprement dite.

Les recherches des auteurs américains et hollandais ont porté sur le nerf périphérique proprement dit en dehors des ganglions, et sur les racines. Ils ont trouvé des lésions.

Le cas de notre maître Alajouanine peut mieux répondre à la question que nous venons de poser étant donné que l'on a examiné aussi le nerf de Nageotte et le ganglion. La comparaison des lésions a montré que le maximum d'altération correspond au nerf de Nageotte et au ganglion rachidien.

On peut donc conclure de l'intoxication à l'apiol falsifié qu'elle atteint uniquement le nerf périphérique avec prédominance dans la région du nerf de Nageotte.

A diverses reprises, on a remarqué la fragilité plus grande de cette dernière région, surtout dans les maladies inflammatoires, tabès et poly-radiculo-névrites infectieuses. Ceci démontre qu'il ne s'agit pas d'une affinité de tel ou tel toxique pour telle ou telle région, étant donné que les étiologies sont variées pour une

même localisation, mais d'une fragilité spéciale de ces régions aussi toxiques.

Peut-on parler d'une atteinte primitive sur le cylindre, la gaine de myéline ou sur les cellules de Schwann ? A cette question, il nous est difficile de répondre. Nous avons plutôt l'impression que l'atteinte des éléments du nerf est globale, touchant à la fois tous les éléments.

L'examen anatomique du cas humain a mis en évidence des lésions des nerfs moteurs, mais aussi des lésions des nerfs sensitifs et les ganglions spéciaux, encore que l'examen clinique n'ait pas relevé de troubles de la sensibilité.

Pour ce qui concerne la clinique, tous ceux qui ont vu des cas de polynévrite à l'apiol sont d'accord sur la prédominance motrice avec des troubles sensitifs minimes ou inexistants.

Cette apparente contradiction entre l'anatomie pathologique qui montre à la fois des lésions sensitives et motrices, et la clinique qui est nettement à prédominance motrice, peut s'expliquer par la physiologie différente des nerfs moteurs et des voies sensitives. Des lésions même discrètes des voies motrices peuvent être suivies de paralysies, tandis qu'il faut des lésions beaucoup plus importantes des nerfs et des voies sensitives pour avoir des troubles de la sensibilité. Des constatations anatomo-cliniques de même ordre ont été signalées dans une maladie inflammatoire, les poly-radiculo-névrites infectieuses avec dissociation albumino-cytologique.

CHAPITRE V

TROUBLES POLYNÉVRITIQUES OBSERVÉS AU COURS DES HÉPATO-NÉPHRITES APIOLIQUES

ASPECT CLINIQUE. — EXPÉRIMENTATION AVEC L'APIOL PUR

A) ASPECT CLINIQUE

La seconde série d'observations nous présente un syndrome neurologique bien différent.

Les signes nerveux sont au second plan. C'est l'hépatonéphrite qui domine le tableau clinique. Elle semble être la manifestation primordiale de l'intoxication apiolique humaine.

Un autre point est également à souligner. C'est la variabilité de ces signes nerveux. Ils varient dans les différentes observations, et de plus ils ne sont pas constants, ils ne sont pas signalés dans plusieurs hépatonéphrites apioliques.

Il est difficile d'en donner une description clinique d'ensemble.

Dans son étude des hépatonéphrites apioliques,

Rathery distingue des signes centraux et des signes périphériques. J. Vague, dans sa thèse, parle de signes d'inhibition, de signes d'excitation.

Nous préférons distinguer des signes *nerveux communs* aux hépato-néphrites en général, bien groupés par Mme Derot-Picquet dans sa thèse. Ce sont le délire et le coma, et les *troubles nerveux secondaires* plus spéciaux aux hépato-néphrites apioliques. Ce sont ceux que nous allons passer en revue.

Nous n'insisterons pas sur certains phénomènes comme l'agitation, l'amnésie, les soubresauts musculaires, les contractures, les vertiges, l'état ébrieux du début, ces troubles ont été décrits depuis longtemps par les auteurs qui admettaient la toxicité de l'apiol.

De même, dans deux observations, ont été signalés un signe de Chvosteck, un signe de Trousseau rapportés tour à tour à un trouble de la réserve alcaline, de la calcémie, de l'azotémie, ou à une origine constante.

Plus intéressants sont *certaines troubles périphériques*. Ils sont du reste peu nombreux, et très rares sont les observations où on les trouve. Sur 7 observations d'hépato-néphrites apioliques dont nous avons pris connaissance dans la littérature médicale française, ils ne sont rencontrés que trois fois. Et il ne semble pas qu'on ait signalé des faits analogues à l'étranger.

Ces troubles consistent en :

— *abolition des reflexes rotuliens et achilléens dans les trois observations ;*

— *atrophie musculaire dans l'une ;*

— *myoclonies dans l'autre.*

L'analyse de ces faits cliniques nous montre de grandes différences avec le tableau des polynévrites au tri-ortho phosphate crésyle.

Aucun des principaux caractères des polynévrites de l'apiol falsifié n'est retrouvé.

Il n'existe :

- aucune paralysie ;
- pas d'atteinte des membres supérieurs.

On trouve une abolition des reflexes achilléens et rotuliens alors que ce dernier n'est presque jamais aboli dans les polynévrites au tri-ortho phosphate crésyle.

On rencontre une association, dans un cas, avec une atrophie musculaire intense, que l'on n'a pas l'habitude de rencontrer dans les formes au tri-ortho phosphate crésyle, dans un autre cas des myoclonies, fait encore plus paradoxal, et qui doit sans doute rentrer dans le cadre de l'urémie myoclonique.

L'évolution enfin toute différente, aucune modification ne survenant au point de vue moteur jusqu'à la période terminale.

Certains ont prétexté la rapidité de l'évolution qui empêchait les troubles de se compléter, mais un cas a guéri (Flandin), un autre a duré 18 jours, le cas de Trillat et Thiers qui serait peut-être le plus près des polynévrites à l'apiol falsifié a évolué pendant quarante-cinq jours.

Un autre argument peut être invoqué, dans le cas de Flandin, Nacht et Jean Bernard, l'apiol fut reconnu parfaitement pur.

Enfin nous pouvons remarquer que dans son rapport Tiffeneau constate « qu'il ne semble pas que l'apiol de nos grandes firmes ait été l'objet de falsifications par le phosphate de crésyle, car ces firmes n'utilisent pas les essences commerciales, toujours susceptibles de falsifications, mais effectuent directement le traitement des semences de persil par des solvants appropriés ».

La nature de cette seconde série de troubles polynévritiques a été discutée.

Beaucoup d'auteurs les font rentrer dans le groupe des polynévrites au tri-ortho phosphate crésyle et les rejettent dans la falsification de l'apiol.

D'autres se demandent si l'apiol seul ne peut être responsable. Trillat et Thiers, avant la publication des travaux hollandais, concluent : « Quant à l'abolition des reflexes tendineux avec hypotonie tendineuse et amyotrophie interne et généralisée sans parésie ni douleur à la pression des masses musculaires, son interprétation reste difficile et une origine apiolique n'est pas invraisemblable ».

Tiffeneau, constatant également la différence du tableau clinique, déclare : « Il n'est pas impossible que l'apiol lui-même absorbé en quantité importante puisse donner lieu à des symptômes toxiques ».

L'analyse des différences cliniques observées entre ces deux séries de troubles nous incite à les séparer des polynévrites au tri-ortho phosphate crésyle et à les rejeter dans le cadre des troubles de l'intoxication apiolique proprement dit, vraisemblablement d'ail-

leurs surtout par le mécanisme de ses lésions hépatorénales.

Nous verrons dans l'étude des travaux expérimentaux avec l'apiol pur si une telle séparation peut être justifiée.

B) TRAVAUX EXPÉRIMENTAUX A L'APIOL PUR

Les travaux expérimentaux à l'apiol pur sont peu nombreux.

On peut les envisager en deux groupes : les travaux anciens, Mourgues, 1889, Lutz et Houdin, 1909 ; les travaux récents, Flandin, A. Patoir, Cornil.

Mourgues, le premier, rapporte dans sa thèse (1889) quelques expériences. Il a employé diverses substances. Le cariol, qui est un apiol traité par la potasse, l'apiol et le mélange des deux précédents. Les résultats ont du reste été analogues dans les trois cas.

Voici, à titre d'exemple, une expérience où il a utilisé l'apiol de Jorret et Homolle :

Injection intra-veineuse

A 4 heures, un chien de 10 kg. $1/2$ cm³ d'apiol trois minutes après, phénomènes d'excitation immédiatement suivi d'une attaque convulsiforme des muscles de la tête et des yeux et du tronc antérieur, avec trismus et contracture passagère des membres.

A 4 h. 10, $1/2$ cm³ et $2/20^{\circ}$.

Paralysie du train postérieur collapsus.

Lutz et Oudin ont fait une série d'expériences plus précises, utilisant des apiols d'origine différente et les produits fractionnaires de l'apiol. Là encore les résultats furent à peu près semblables dans tous les cas. Nous ne donnerons que quelques observations.

Apiol cristallisé (origine allemande) cobayes (injections intra-péritonéale).

0 gr. ♀ 470 grammes. Aucun phénomène anormal.

0 gr. 40 ♂ 535 grammes 1/2 heure après l'injection, violents tremblements convulsifs, l'animal se traîne péniblement et manifeste un commencement de paralysie du train de derrière.

Les mouvements convulsifs prennent de l'intensité, l'animal semble beaucoup souffrir ; il cherche à se traîner et y réussit à peine, les pattes postérieures restant étendues en arrière. 50 minutes après l'injection il est couché sur le flanc avec opisto-thonos, respiration haletante, agitation et spasmes de plus en plus violents, plaintes et claquements des dents ; toute tentative pour se relever reste vaine. Cet état persiste pendant plusieurs heures, puis les spasmes s'affaiblissent lentement, et la mort survient au bout de 19 heures, toujours en état de contractions spasmodiques.

0 gr. 50 ♀ 805 gr. ; mêmes phénomènes, morts en 11 heures.

0 gr. 75 ♀ 466 gr. ; mêmes phénomènes, morts en 4 heures.

1 gr ♂ 422 gr. ; mêmes phénomènes, morts en 4 heures.

Autopsies : Cœur en diastole gorgé de sang noir, poumons peu congestionnés, congestions assez fortes des vaisseaux de la région génitale, assez forte de ceux de la moelle, dans la région dorso-lombaire ; léger exsudat séreux dans le péritoine avec les deux plus fortes doses.

Injectons à faible doses répétées

a) Injection intra-péritonéales :

♀ 470 gr., trois doses de 0 gr. 25 administrées successivement à 24 heures d'intervalle ; aucun phénomène anormal.

b) Injection intramusculaire

♂ 495 gr., trois doses de 0 gr. 25 administrées successivement à 24 heures d'intervalle, dans les muscles de la cuisse droite.

Les deux premières injections ne déterminent aucun phénomène anormal. Une heure après la troisième, l'animal donne quelques signes d'inquiétude, puis survient un peu de raideur des pattes postérieures, principalement celles qui a reçu l'injection ; on peut noter également un peu de bouleversement latéral du corps. Ces symptômes ne tardent pas à s'amender et la guérison est complète le lendemain.

Apiol jaune

1/2 cm3 ♂ 590 gr., 1/2 heure après l'injection, la démarche est chancelante, une heure après l'animal est couché sur le flanc et cherche de temps en temps à se relever, mais retombe aussitôt ; 3 h. 1/2 après l'injection, il est inerte, la tête rejetée en arrière avec seulement quelques petits mouvements des pattes quand on le soulève ; il se refroidit peu à peu et la mort survient insensiblement et sans spasmes en douze heures environ.

3/4 cm3 ♂ 450 gr., idem, mort en 12 heures.

1 cm3 ♀, idem, la mort est survenue dans la nuit en moins de douze heures.

1 cm3 5 gr. ♂ 585 gr., mêmes phénomènes se succédant un peu plus rapidement, la mort est également survenue la nuit.

Autopsie : Cœur en diastole, gorge de sang noir, con-

gestion médiocre des vaisseaux de la région génitale, plus forte pour les vaisseaux médullaires. Pas d'exsudat péritonéale, sauf dans la première expérience où il en existait un léger.

Apiol vert

Injection intra-péritonéale.

1/2 cm³ . Première expérience : ♂ 350 gr., aucun phénomène anormal.

Deuxième expérience : ♂ 880 gr. idem.

3/4 cm³. Première expérience : ♂ 790 gr., aucun phénomène.

Deuxième expérience : ♀ 790 gr., 1/2 heure après l'ingestion, l'animal marche difficilement, son corps est agité de balancement latéraux ; pas de changement sensible par la suite ; l'appétit est conservé. La mort se produit dans la nuit du 5^e jour.

1 cm³. ♂ 430 gr., mêmes phénomènes au début puis l'animal se couche sur le flanc, semble très déprimé, passe insensiblement dans le coma et meurt dans la nuit dans 12 heures environ.

1 cm³ ♀ 660 gr., mêmes phénomènes et même terminaison que dans le cas précédent.

Autopsie : Dans tous les cas, cœur en diastole, gorgé de sang noir, foie très congestionné, vaisseaux mésentériques et vaisseaux de la région sous-coxygienne congestionnés, vaisseaux de l'utérus ou du pénis extrêmement congestionnés, ainsi que ceux des régions voisines, congestion manifeste des vaisseaux médullaires dans la région dorso-lombaire, pas d'exsudat péritonéal.

Lutz et Oudin ont étudié ainsi toute une série de produits fractionnés de l'apiol. Les résultats sont à peu près les mêmes. Signalons qu'avec la myristicine, ils

n'ont pas obtenu les paralysies observées par Jurss, et et que le corps leur a paru peu toxique, avec 1 cm³ 5 intra péritonéal. Le cobaye est peu gêné.

De l'étude de ces expériences déjà anciennes, on peut dégager que des phénomènes nerveux existent au cours de l'intoxication apiolique, ce sont eux qui dominent le tableau chez l'animal.

Phénomènes d'excitation d'une part : agitation, tremblement, contracture, spasme.

Phénomènes d'inhibition d'autre part : torpeur, coma, paralysie.

Et Lutz et Oudin font remarquer que les apiols liquides jaune ou vert donnent surtout lieu à des phénomènes d'inhibition alors que l'apiol cristallisé donne surtout des phénomènes de spasme.

Enfin, de même que Mourgues, les auteurs ont constaté des phénomènes congestifs importants de la moelle dorso-lombaire.

D'autres études expérimentales ont été faites plus récemment.

En 1934, à la suite de leur observation clinique, Flandin, Nacht et Jean Bernard ont étudié l'effet de l'apiol sur la souris.

Avec des doses de 2 grammes, 1 gramme, 0 gr. 40 d'apiol en injection sous-cutanée, ils ont obtenu le coma et la mort de l'animal en un temps variable dont la plus longue durée pour la dernière dose était de douze à quinze heures.

Les phénomènes les plus remarquables succèdent à l'injection de 0 gr. 20 d'apiol.

Peu après l'injection la souris est prise d'un prurit nasal intense ; elle se frotte contre le sol, contre les parois et parfois s'exurie le museau jusqu'au sang. Cette première période dure un quart d'heure environ, puis, le prurit se calme. On observe alors que l'animal se meut difficilement, la parésie portant surtout sur les membres antérieurs, alors que les pattes postérieures semblent garder leur souplesse, les membres antérieurs se figent l'un contre l'autre en demi-flexion, en attitude de prière ou plutôt si l'on veut de kangourou boxeur ; cet état se prolonge trois ou quatre heures, puis apparaissent des manifestations plus nettement encore tétaniques ; le corps est raidi, les quatre membres sont tendus en extension ; des spasmes paroxystiques secouent par moment l'animal, exagérant la contracture. Cette période est assez brève (deux heures). Puis la souris devient somnolente et après douze à vingt heures de coma succombe. A aucun moment elle n'a présenté de paralysies.

L'autopsie ne montre aucune lésion macroscopique des organes.

5° Les doses plus faibles 0 gr. 10 par exemple sont bien supportées et aucun trouble n'est noté.

A. Patoir, G. Patoir et Bedrine ont étudié expérimentalement l'avortement chez la lapine.

A la suite de leur expérience, sans nier l'action de l'apiol sur le système nerveux, ils constatent qu'ils n'ont observé aucun trouble qui puisse faire penser à une atteinte de cet appareil, obnubilation ou coma, excitation, contracture. Les recherches histologiques ne leur ont montré aucune lésion microscopique du tissu nerveux, céréphale, moelle ou nerfs. Les dosages d'apiol qu'ils ont fait effectuer sur le système nerveux

ne leur ont jamais montré la présence d'apiol, et ils concluent en attribuant les troubles génitaux aux troubles hépato-rénaux.

Cornil, Olmer, Vague, ont également fait quelques expériences en 1936.

Les auteurs ont employé l'apiol vert liquide. Quatre cobayes ont absorbé quotidiennement 50 centigrammes d'apiol par 100 grammes de poids. Trois autres ont reçu la même dose par voie sous-cutanée ; deux femelles gravides ont été intoxiquées comme les premiers animaux.

Les animaux ont été sacrifiés par section bulbaire et les prélèvements histologiques faits aussitôt.

De ces expériences ils donnent les conclusions suivantes :

1° L'apiol vert est peu toxique pour le cobaye ; la dose lethale pour cet animal étant de 5 grammes par kilogramme et par jour ;

2° La voie d'introduction du poison, digestive ou sous-cutanée, n'a pas d'influence sur son effet ; la dose toxique paraît cependant un peu moindre avec l'injection sous-cutanée, et les troubles réalisés sont les mêmes ;

3° L'intoxication a donné lieu chez le cobaye à un syndrome peu variable qui consiste :

a) Dans les plus fortes intoxications et comme signe de début au cours des intoxications un peu prolongées, l'animal paraplégique ou paraparésie traîne ses membres postérieurs. Il présente, en outre, des troubles de type cérébelleux, déviant sa marche tantôt à droite, tantôt à gauche, et tombant sur le côté.

b) Lorsque l'intoxication se prolonge durant quelques jours, les troubles métaboliques prennent le pas sur les autres :

1° Un amaigrissement intense jusqu'au quart du poids de l'animal s'installe rapidement ;

2° Le poil se hérisse, l'animal ne mange plus, il est abattu, paraît somnolent dans un coin de sa cage dont il est difficile de le faire partir quoique non paraplégique.

Deux cobayes ont présenté de la diarrhée.

L'animal meurt en quelques jours dans le coma après avoir présenté des convulsions terminales ;

3° On n'observe ni ictère, ni hémorragie externe ;

4° Une azotémie moyennement élevée, mais constante, allant de 0 gr. 90 à 1 gr. 50, s'observe dans tous les cas ainsi qu'une hypoglycémie relative au-dessous du gramme ;

5° La formule sanguine subit peu de modifications ;

6° L'albuminurie, la cylindrurie, l'hématurie microscopique sont constantes ;

7° Des deux femelles gravides que nous avons intoxiquées, une seule a mis bas prématurément ;

8° A l'autopsie, on trouve toujours une congestion viscérale modérée ; il y a du sang dans la cavité gastrique ainsi que de petites hémorragies sous-muqueuses sur tout le tractus intestinal.

Les auteurs ont étudié soigneusement les lésions hépato-rénales qui étaient importantes, la rate et les surrénales qui présentaient également quelques lésions congestives et hémorragiques. Ils n'ont pas examiné le système nerveux.

Dans deux des trois séries de ces expériences plus récentes, nous retrouvons les phénomènes nerveux déjà signalés.

Une notion nouvelle survient. Les lésions hépatorénales que les auteurs sont arrivés à reproduire, alors qu'elles n'avaient pas été constatées jusqu'ici. Il faut remarquer du reste que les doses employées au cours des derniers travaux étaient nettement plus élevées que celles des premiers expérimentateurs : 0 gr. 50 par 100 grammes d'animal (Cornil, Olmer, Vague) ; 3 grammes pour les lapines (Patoir).

Nous pouvons remarquer également que les doses absorbées dans les observations d'hépatonéphrite avec troubles nerveux étaient également des doses élevées : 6 grammes (Trillat et Thiers) ; 9 grammes (Lœderich) ; 8 grammes (Flandin).

Certes, des doses analogues ont pu être absorbées dans les polynévrites à apiol falsifié, mais dans l'ensemble, elles furent moins considérables. La différence de composition des apiols d'origine diverse et la susceptibilité individuelle doit rentrer en ligne de compte.

Ainsi ont été réalisés expérimentalement les différents troubles observés à la clinique :

— L'hépatonéphrite ;

— Les troubles nerveux d'excitation et d'inhibition et l'observation de Flandin, Nacht et Jean Bernard se rapprochent parfaitement des phénomènes expérimentaux.

Devant ces constatations, nous préférons attribuer

les troubles polynévritiques observés dans les trois observations à l'intoxication apiolique pure.

Le mécanisme qui détermine ces troubles nerveux est beaucoup plus difficile à préciser.

L'apiol ne semble pas être un toxique nervin aussi électif et aussi puissant que le tri-ortho phosphate crésyle. Et une action directe sur le système nerveux ne nous paraît pas probable.

De nombreux éléments entrent en jeu.

L'atteinte hépatique peut nous faire invoquer une analogie avec les polynévrites cirrhotiques qui surviennent surtout dans les formes hypertrophiques grasses comme l'ont montré Sainton et Castaigne.

« La fréquence de petits troubles comme la diminution des reflexes dans de nombreux autres cas (l'hépatonéphrite) fait supposer l'intervention dans cette pathogénie de l'atteinte hépatonéale elle-même », conclut Vague dans sa thèse.

Le fait que ces troubles surviennent chez des femmes le plus souvent enceintes, ayant absorbé de l'apiol en dehors de sa posologie normale comme emménagogue et que d'autre part l'apiol n'est pas sans retentir sur le système génital, on est également obligé de tenir compte également des *troubles endocriniens* dans la genèse de ces paralysies.

Les phénomènes généraux complexes sont depuis longtemps envisagés dans la pathogénie des polynévrites. Ils prennent actuellement une grande place dans les théories pathogéniques de ces troubles, et les termes de « polynévrites dysmétaboliques, réaction-

nelles » utilisés ces dernières années dans les essais de classification de certaines polynévrites toxiques, montre bien le sens de l'orientation actuelle des travaux dans la pathologie générale de ces troubles.

Les bases cliniques et expérimentales que nous avons passées en revue nous semblent encore trop incomplètes pour que les arguments invoqués puissent intervenir dans la construction d'une théorie pathogénique solide.

Pour nous ces troubles polynévritiques des hépatonéphrites apioliques relèvent d'un mécanisme complexe d'ordre général beaucoup plus que d'un élément toxique proprement dit.

CONCLUSIONS

1° L'apiol, qui autrefois était reconnu comme inoffensif, est indiscutablement un corps toxique ;

2° Cette toxicité est cependant relativement faible, aussi les troubles ne s'observent-ils généralement qu'après l'ingestion de doses élevées, dans l'utilisation de l'apiol comme abortif ;

3° Les lésions essentielles déterminées par l'apiol sont les lésions hépato-rénales ;

4° Au cours de l'intoxication apiolique, une série de troubles nerveux ont été observés. Leur examen nous incline à les classer en deux groupes :

A. — *Le premier groupe* comprenant des polynévrites bien caractérisées, à prédominance motrice touchant les extrémités des quatre membres, le pied et les petits muscles de la main, avec abolition des réflexes achilléens, sans troubles sensitifs et survenant après une période d'incubation de durée presque constante (10 à 15 jours).

L'évolution se fait vers la guérison après un temps très long.

La mort peut être observée par diffusion des paralysies, en tenant compte également de la possibilité de lésions hépato-rénales associées.

L'examen histologique montre une atteinte du nerf périphérique, lésion dégénérative type « névrite segmentaire périaxile » avec prédominance dans la région du nerf de Nageotte.

La première observation anatomo-clinique de polynévrite apiolique de notre maître Alajouanine, en montrant des lésions bien caractéristiques analogues à celles des polynévrites au « ginger beer » et à celles des travaux expérimentaux met en valeur un élément de contrôle dans le classement de ces polynévrites apioliques.

L'aspect de ces paralysies est le même que celui des paralysies au « ginger beer » et au phosphate de créosote. Le rapprochement clinique, les résultats anatomiques et expérimentaux ont permis de préciser que les polynévrites rentrent dans le cadre étiologique des polynévrites au tri-ortho-phosphate crésyle introduit frauduleusement dans l'apiol. Il faut noter cependant qu'elles surviennent sur un terrain spécial, troubles génitaux, et souvent atteinte du foie et du rein par l'apiol dont on doit tenir compte dans l'évolution de la maladie.

B. — *Le deuxième groupe* comprend les troubles polynévritiques observés au cours des hépato-néphrites apioliques.

Ils sont plus rares, variables, inconstants.

Ils consistent en abolition des reflexes rotuliens et achilléens avec atrophies musculaires ou myoclonies.

On s'est demandé si là encore le tri-ortho-phosphate crésyle n'était pas en cause.

Il nous paraît plus exact de les rapporter à l'intoxication apiolique pur, sans toutefois pouvoir expliquer s'il s'agit d'une action directe de l'apiol pur sur le système nerveux ou s'il s'agit d'une atteinte secondaire par l'intermédiaire de phénomènes plus complexes en rapport particulièrement avec des lésions hépatorénales.

Vu : le Doyen de la Faculté,
TIFFENEAU

Vu : le Président de thèse,
RATHERY

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

APIOL

ALAJOUANINE, HORNET, SIGUIER et Mlle EYRAUD. — Polynévrite tardive consécutive à l'ingestion d'apiol (un cas anatomo-clinique). *Rev. Neurologique*, 3 juin 1937.

APRILE. — Etude clinique et expérimentale sur la toxicité de l'apiol dans l'avortement criminel. *Ann. d'ostét.*, 31 octobre 1928.

AUER. — Polynévrite apiolique. *Fortschr. y therap.*, 8 : 634, oct. 1932.

BÉDRINE. — Thèse, Lille, 1936.

BRENOT. — Intoxication par l'apiol. *Bourgogne médicale*, 15 juillet 1913.

BRISSEMORET. — Hématuries provoquées par l'apiine. *Soc. ther.*, 27 juin 1906.

BRULÉ et LENÈGRE. — Hépatonéphrite apiolique. *Bull. soc. méd. des hôpitaux de Paris*, 1932, p. 860, 27 mai.

R. CARILLO. — Polynévrites apioliques. *R. Assoc. méd. Argentine*, juin 1933.

- CAUDELA. — Effet de l'intoxication apiolique sur l'utérus et le cycle ovarien du cobaye. *Riv. Slal. di Ginec.*, 12-533-562, oct. 1931.
- M. CANDELA et F. SAVIGUARI. — Lésions du foie et du rein des cobayes intoxiqués par l'apiol. *Ranegrea d'os-et e ginec.*, mai 1931.
- M. CANDELA. — Recherches de l'apiol dans l'urine. *Ann. di obstét.*, déc. 1928.
- CHEVALIER. — Sur l'apiol spécial. *Bull. gén. de thérap.*, 1912.
- Action pharmacodégnomique de l'essence de criste marine et de l'apiol qu'elle renferme. *C. R. soc. biol.*, Paris, 1910.
 - A propos de l'apiol. *Bull. gén. thérapeutique*, Paris, 1909.
- CHRISTONAMOS. — L'apiol comme abortif. *Klin Wehnschr.* 24 sept. 1927.
- Pharmacologie de l'apiol. *Arch. fur exper. Path. u pharmakol.*, 1928.
- DENISON et J.-C. YASKIN. — Polynévrite de l'apiol. — Un cas consécutif à un avortement provoqué. *J. A. M. A.*, 18 may 1935.
- DUPERRAT. — Ictères de l'avortement provoqué. *La Clinique*, n° 243, 1935.
- DUVOIR-LANDAT. — Hépatho-néphrite post abortum. *Bull. soc. méd. des hôpitaux de Paris*, 1933, p. 68.
- FLANDIN, S. NACHT et J. BERNARD. — Intoxication à l'apiol. — Etude clinique et expérimentale. *B. et M. soc. méd. hôp. de Paris*, 50-967-976, 15 juin 1934.

- R. GEITHNER. — Multiples paralysies causées par l'usage de l'apiol comme abortif, 2 cas. *Deutsche méd. Wchnschr.*, 19 mai 1933.
- GIRARD et GANELIA. — Polynévrite à l'apiol. *Rev. méd. de l'Est*, 454-459, 15 juin 1933.
- GEORGI. — *Arch. fur psychiatrie*, 98-285-289, 1932.
- GUTTMANN. — Paralysie par le tri-ortho phosphate crésyle contenu dans l'apiol. *Méd. Klin.*, mai 1932.
- GSELL et F. LUTHY. — Polyn. apiol. *Schweiz. méd. Wchnschr.*, 577-579, 18 juin 1932.
- GLATARD. — Un cas d'intoxication par l'apiol. *Bull. méd. de l'Algérie*, 1910.
- P. HOROVITZ. — Polyn. à l'apiol utilisé comme abortif. *Clij. méd.*, 1^{er} mars 1933.
- HELMUTH et GRUN. — Polynévrite apiolique. *Deutsche med. Wchnschr.*, 58-695-696, 29 avril 1932.
- H. JAGDHOLD. — Pronostic des paralysies causées par le tri-ortho phosphate crésyle contenu dans l'apiol. *Nervenarzt*, 7-82-84, 1934.
- A. JUHASZ, SCHAFFER. — Polynévrite après usage de l'apiol comme abortif. *Klin. Monatsbl. S. Augenk.*, sept. 1932. *Obstr. Klin. Wehr. Schr.*, juillet 1932.
- JAGDHOLD-WERHR. — Polynévrites apioliques sévères causées par le tri-ortho phosphate crésyle contenu dans les capsules d'apiol. *Verhandl. d. Deutsch. Gesellsch. f. inn Méd. kony.*, 44, pp. 423-428, 1932.
- H. JAGDHOLD. — Polynévrite apiolique. *Deutsche Méd. Wehnschr* (623-624), 15 avril 1932.
- JURSS. — Schimmels Berichte, 1904.

KROMER. — Apiol poisoning. *Geneesk gids*. p. 577-583,
10 juin 1932.

KASTAU. — Polynévrite résultant de l'usage de l'apiol
comme abortif. *Deutsche méd. Wchnschr*, 12 août
1932.

KRA KAUER. — Intoxication mortelle à l'apiol dans un
avortement criminel. *Deutsche méd. Ztschr. f. d.
ges. gerichtl. méd.*, 18-626-634, 1932.

LÆDERICH, MAMIOU et Mme ARAGER. — *Soc. méd. hôp. de
Paris*, mai 1932.

VAN LONDEN. — *Geneesk gids*. p. 501-505, 29 mai 1931.

LUTZ. — Action sur la pression sanguine des principales
formes commerciales d'apiols. *Bull. de soc. phar-
macol.*, Paris, 1910.

F. MERCIER et VIGNOLI. — Etude pharmacologique de va-
riétés d'apiol. *C. R. soc. biol.* 118-170-172, 1935.

L. MANN. — Paralysies des extrémités consécutives à
l'usage de l'apiol comme abortif. *Arch. f. psych.*,
98-282-285, 1932.

— Intoxication à l'apiol utilisé comme abortif.
Deutsche méd. Wchnschr., 6 mai 1932.

MOUTEY. — Danger de l'apiol comme abortif. Falsifica-
tion. *Ztschr. Méd. Beanite*. 45 : 245-249, juin 1932.

J. MISGELD. — *Deutsche méd. Wchnschr.* 58 : 1925, 2 déc.
1932.

MOURGUES et J. LABORDE. — Etude expérimentale sur
l'action physiologique de quelques principes im-
médiats du persil. *Tribune méd.*, Paris, 1891.

MOURGUES. — Thèse Paris, 1891.

- NETTER. — *Bull. Académie de Médecine*, juin 1932.
- NICKOLITCH et ALFAUDANY. — *Polynévrite à l'apiol. Encéphale*, février 1933, p. 116.
- PATEIN, BRISSEMORET et CHEVALIER. — *Soc. therap.*, 22 déc. 1909.
- A. PATOIR, G. PATOIR et H. BÉDRINE. — Mécanisme de l'avortement, rôle de l'apiol. Etude expérimentale. *Paris méd.*, 2 : 442-446, 12 déc. 1936.
- Apiol. Intoxication expérimentale. Nouvelles théories. — *Echo méd. du Nord*. 640-651, 11 oct. 1936.
- A. PATOIR et G. PATOIR. — Mécanisme de l'avortement produit par l'apiol. *Paris méd.*, 397-402, 16 novembre 1935.
- A. PATOIR, G. PATOIR, H. BÉDRINE et PAYEN. — Intoxication expérimentale à l'apiol hépato-néphrite. *Compte rendu Soc. de Biologie*. 120-192-194, 1935.
- Hépato-néphrite due à l'apiol. Importance médico-légale. *Echo médical du Nord*. 315-325, 25 août 1935.
- PAYEN. — Recherche de l'apiol dans les viscères. — Etude médico-légale de l'intoxication. *Ann. méd. légale*. 51-61, janvier 1935.
- RATHERY. — Néphropathies et néphrites. Leçons cliniques. p. 110-146. Baillière, 1937.
- H. ROGER et RECORDIER. — Polynévrite due au tri-crésyle phosphate. *Ann. méd.*, 44 à 63, janv. 1934.
- H. ROGER. — Polynévrite à l'apiol après tentative d'avortement. *Marseille méd.*, 277-286, sept. 1932.
- ROGER. — *Rev. de neurologie*, juin 1932.

RECHNITZ. — Polynévrite toxique à l'apiol. *Muncher méd. Wchnschr.* 15 janv. 1932.

REUTER. — Forme spéciale de polynévrite après usage d'apiol comme abortif. *Klin. Wchnschr.* février 1932.

SCHACTER. — Problème des polynévrites dues au tri-ortho phosphate crésyle contenu dans l'apiol utilisé comme abortif. — Étude critique. *Bio. méd. Paris*, 24-435-447, août-septembre 1934.

— Polynévrites causées par le tri-ortho phosphate crésyle. *Bio. méd. Milano*, 31-42, janv.-fév. 1935.

— Polynévrites au tri-ortho phosphate crésyle de l'apiol. *Gynec. et obst.* 26-337-343, oct. 1932.

— *Gazz. Sosp.* 54-865-867, 9 juillet 1933.

SCIFFERT. — Paralysies dues au tri-ortho phosphate crésyle contenu dans l'apiol utilisé comme abortif. *Zentrall. f. Gynec.*, 27 mai 1933.

E. STRAUSKY. — Commentaire sur l'article de Ter Braak et Carillo. *Deutsche Ztschr. f. Nervenhe.* (127-131), 1932.

SCHULTZ. — Paralysie totale à l'apiol. *Deutsche méd. Wchnschr.* 27 mai 1932.

STANOJEVIC et VUJIC. — Polynévrite toxique. 27 : 1821-1823. *Méd. Klin.* 11 déc. 1931.

F. SAVIGNONI. — Intoxication à l'apiol *Rassegna d'ostét. e ginec.*, 42 : 404-418, 31 juillet 1933.

TIFFENEAU. — Intoxication produite par l'apiol falsifié. *Bull. Académie de Méd. Paris*, 31 janv. 1933.

TER BRAAK et CARILLO. — Etude anatomique clinique expérimentale d'un nouveau type de polynévrite causé par le tri-ortho phosphate crésyle (ginger - apiol - phosphate de créosote). *Semana medica*. 19 mai 1932.

— *Deutsche Ztschn. f. Nerventh.* 125-86-116, 1932.

TRILLAT, MICHON et THIERS. — *Bull. Soc. d'obst. et de gynéc.*, 20 octobre 1931.

TRILLAT et H. THIERS. — Cas mortel d'intoxication apiolique à forme anurique. *Ann. méd.*, 30 (176-192), juillet 1931.

J. VAGUE. — Hépto-néphrite due à l'apiol comme abortif. *Gaz. Hôp.*, 25 nov. 1935.

— Hépto-néphrites. Thèse Marseille, 1935.

VORON et ROCHET. — Néphrite chronique due à l'intoxication par l'apiol utilisé comme abortif. *Bul. Soc. d'obst. et de gynéc.*, 23-554-555, oct. 1934.

VAN ITALLIE, A. HAISNA, L.-W. VAN ESVELD. — Etude chimique et pharmacologique de l'apiol, origine de polynévrites. *Arch. fur. expér. Path. et phamatol.* 165 : 84-100, 1932.

VAN ITALLIE. — *Bull. Acad. de méd. Paris*, 23 févr. 1932.

VAN LONDEN. — *Geneck gids.*, 29 mai 1931.

VAN ESVELD. — *Acta nécr. physiol.*, 1932.

WRITE. — Polynévrites résultant de l'usage de l'apiol comme abortif. *Nederl. tijdschr V. geneck*, février 1933.

WITKE. — Polynévrites toxiques par l'apiol. *Méd. Welt.* 25 juin 1932.

« GINGER PARALYSIS »

BENETT. — A group of patients suffering from paralysis due to trinking jamaica ginger. *South. Med. journ.* 1930, 23-371-375.

BOWDEN, TURLEY, SHÆMAKER. — The incidnece of « yake » paralysis in oklahoma. *Amer. J. of Publ. Health.*, 20 (1179-1186), 1930.

BURLEY. — *J. Am. Med. Assoc.*, janvier 1932, p. 298.

GOODALE. — Autopsy observation in janaica ginger. Poly-névrites. *Arch. of Neur. and Pscfch.* 25, 1931, p. 1167.

GOODALE et HUMPHEYS. — *J. A. M. A.*, 96-1931.

GRANDALL-FRANK. — *California Med.*, 35-1931, p. 180.

HARRIS. — Jamaica ginger paralysis. *South Medical*, 1930, p. 375.

JETER. — *J. A. M. A.*, 95-1930.

KIDD et LALNEY-WORTHY. — *Bull. of the johns Hopkines*, 1933, 52-39.

ROST. — *Deutsche Med. Woch.*, 1932, p. 751.

SMITH, ELVOVE, VOLAER, FRAZIER et MOLLARY. — Pharmacological and chimicol studies of the cause of so called ginger paralysis. *Public. Health reports*, 30, 25 juillet 1930.

SMITH, ELVAVE et FRAZIER. — The pharmacological action of certain phenol esters with special reference to the œtiology of so colled ginger paralysis. *Public. Health reports*, 17 octobre 1930.

SMITH et LILLIE. — The histopathology of tri-ortho cré-syl phosphate poisoning. *Arch. of neurol. and psych.*, nov. 1931, p. 978.

TURLEY. — *J. Oklahoma M. A.*, 23-1930, p. 193.

VONDERHE. — Pathologie changes in paralysis conred by drireking jamaica ginger. *Arch. of neurol.*, 25, 1931.

WERDEN et DELBERT. — Asiending paralysis resulting from the driceking of jamaica ginger, a clinicol study of sifty cares. *Ann. int. med.*, 5-1932, p. 1257.

POLYNÉVRITES AU PHOSPHATE DE CRÉOSOTE

BARRÉ. — *Rev. Neurol., Strasbourg*, 12 mars 1927.

BERNHEIM. — La tuberculose et la médication créosotée, Paris, 1901.

BERTOLAMI. — *Riv. spéc.*, 4, 1914, p. 113.

CHAUMIER. — Les paralysies par le phosphore et ses composés. Paris, Maloine, 1905, in-8, p. 44.

HUET. — *Neurol. Centralh.*, 1907.

LÆWENFELD. — *Centralh. f. Nervenheclk.*, 1903, n° 59.

LOROT. — Thèse Paris, 1899.

MANCHAT. — XIV^e congrès français de chirurgie, Bruxelles, 1920.

H. ROGER et SIMON. — Les polynévrites des tuberculeux. La polynévrite phospho-créosotique. *Marseille Médical*, 1928, p. 661.

- H. ROGER et RECORDIER. — Polynévrite des extrémités consécutives à des ingestions de phosphate de créosote. *Soc. Médecine de Marseille*, 8 fév. 1933.
— *Gaz. Hôp.*, 17 mai 1933.
- SANZ. — *Pl. Siglo Medico.*, 1908.
- TISON. — *Congrès international de Médecine*, 1900.
- WERTHEIM SALOMONSEN. — *Neurol. Centralh.*, 1906, p. 436.

DIVERS

- ALAJOUANINE, THUREL, HORNET et BOUDIN. — Polyradiculo névrite aiguë généralisée avec diplégie faciale et paralysie des muscles respiratoires. — Dissociation albumino-cytologique. — Etude anatomique. *Société Neurologique*, Paris, 5 déc. 1935.
- ARNAUD. — Thérapeutique pharmacologique et matière médicale.
- BINET. — Phénolisation des nerfs sympathiques génitaux. *Bull. Soc. d'obst. et gynéc.*, 1932, p. 301.
- Mme DEROT-PICQUET. — Les hépato-néphrites. Thèse Paris, 1936.
- ROBERT, LEHRBUCH. — Des intoxications, 1906.
- PIC et BONAMOUR. — Médicaments végétaux. Baillière, 1923.
- PITRE et VAILLARD. — Nouveau traité de médecine et thérapeutique.

TZANK. — Etude pathogénique des polynévrites dites toxiques. *Monde médical*, 1^{er} mai 1935.

RICHAUD et HAZARD. — Précis de thérapeutique et de pharmacologie.

TABLE DES MATIERES

<i>INTRODUCTION</i>	11
<i>HISTORIQUE</i>	12
CHAP. I ^{er} . — Propriétés Pharmaco-dynamiques....	17
CHAP. II. — Observations	30
CHAP. III. — Tableau clinique des polynévrites à l'apiol falsifié.....	62
CHAP. IV. — Anatomie pathologique. — Travaux expérimentaux. — Propriétés du tri-ortho phosphate crésyle. — Pathogénie.....	88
CHAP. V. — Troubles polynévritiques observés au cours des hépato-néphrites apioliques.....	111
Conclusions	126
Bibliographie	129

Imp. spéciale de la Librairie Le François, 91, bd St-Germain, Paris.

